



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Tecentriq (atezolizumab) en association avec Avastin (bevacizumab) Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Validé par la CEESP le 13 avril 2021

Sommaire


1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	20
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	24
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
4. Complément C. Analyse de l'efficience - Matériel complémentaire	29
4.1. Objectifs	29
4.2. Modélisation	29
4.2.1. Comparaison des caractéristiques de la population simulée	30
4.2.2. Choix et structure du modèle	34
4.2.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.2.4. Mesure et valorisation des coûts	50
4.2.5. Validation	62
4.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	65
4.3.1. Analyse de référence	65
4.3.2. Analyses en scénario	68
4.3.3. Analyses paramétriques	70
4.3.4. Analyses exploratoires	90
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	93
5.1. Modèle d'impact budgétaire	93
5.2. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	94
5.3. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	95
Table des annexes	97
Table des illustrations et des tableaux	103

Références bibliographiques

109

Abréviations et acronymes

111

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – avril 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Roche, soutient une demande d'extension d'indication de Tecentriq (atezolizumab) en association avec Avastin (bevacizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement par atezolizumab, en association au bevacizumab, des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue le 27/10/2020 en procédure centralisée, et qui concernait « *le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur* ». ¹

L'industriel estime la population cible à 1 950 patients par an (<40% de la population d'AMM).

Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte a été octroyée le 30/06/2020 chez les « *patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1* ». ²

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 3 496,1 € HT, pour 1 200 mg (J.O. n°0043 du 20 02 2019). ³

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 144 156 €/QALY versus sorafenib au prix de 3 569,52 € TTC retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] [REDACTED] cumulés sur 5 ans).

¹ Agence européenne des médicaments (EMA). Tecentriq. 2021. Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>

² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion. 2021. Disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/TECENTRIQ-1200-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>

³ Légifrance. Journal officiel électronique authentifié n°0043 du 20/02/2019. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=EVEMJG0FbvstTfM5XN3wk1tUE4pff_NWtPY0T-2KIM=

Le chiffre d'affaires (CA) prévisionnel associé à atezolizumab pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à environ ██████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication (estimé à ██████████ d'euros⁴ dans la présente indication, soit 58% du CA global).

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins ou les pratiques professionnelles. Il revendique un impact sur les conditions de prise en charge des malades, puisqu'il s'agit du premier traitement administré par voie parentérale dans cette indication.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication notamment dans le carcinome hépatocellulaire en tant que traitement adjuvant, mais aussi dans le cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome urothélial, le carcinome rénal et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'analyse présentée a pour objectif d'évaluer l'efficience de l'atezolizumab face à toutes les options thérapeutiques disponibles en France dans l'extension d'indication sollicitée au remboursement, soit en association au bevacizumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

L'objectif de l'analyse tel que présenté par l'industriel est plus restreint que le périmètre de l'AMM, et concerne moins de 40% de la population couverte par l'AMM.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de l'atezolizumab dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- L'objectif de l'analyse plus large que la population dans laquelle l'analyse est conduite : les patients avec un score ECOG ≥ 2 sont inclus dans l'objectif de l'évaluation, alors qu'aucune donnée les concernant n'est disponible. La proportion que représente ces patients dans la population de demande de remboursement n'est pas connue.
- L'absence de discussion sur la pertinence d'analyse en sous-groupe portant sur l'étiologie de la maladie, virale ou non virale, alors que ce critère serait susceptible d'impacter l'efficacité du produit.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix actuel de 3 569,52 € TTC, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR de l'atezolizumab + bevacizumab vs. sorafenib est estimé à 144 156 €/QALY en

⁴ Ce chiffre d'affaires a été estimé à partir du modèle d'impact budgétaire décrit dans le présent avis, qui utilise les données cliniques extrapolées d'IMbrave 150 (2^e cut-off) du modèle d'efficience.

retenant un horizon temporel de 15 ans. Ce résultat ne s'interprète que chez les patients de la demande de remboursement avec un score ECOG 0 ou 1.

Selon les analyses de sensibilité probabilistes (ASP), l'atezolizumab associé au bevacizumab a une probabilité d'être coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer (DAP) d'environ 200 000 €/QALY par rapport au sorafenib. Cette probabilité tombe à environ 10% pour une DAP à 100 000 €/QALY et environ 1% pour une DAP à 80 000 €/QALY.

Les choix, hypothèses et sources qui influencent le plus les résultats sont : la méthode de calcul des coûts de la prise en charge du CHC (macro vs. *micro-costing* ; + 28%), les sources et le choix de la méthode de valorisation de données des utilités EQ-5D-5L vs. EQ-5D-3L (+22%), la perte d'efficacité relative dans le temps pour l'atezolizumab vs. sorafenib (+12%) et la proportion de patients recevant une 2^e ligne de traitement (+4%).

La limite principale de l'analyse concerne la transposabilité de l'efficacité du traitement par atezolizumab + bevacizumab vs. sorafenib à la population française extrapolée sur la durée de l'horizon temporel, en raison de la différence d'étiologie de la maladie par rapport aux patients de l'étude. Les patients français ont majoritairement une étiologie non virale de la maladie (> 75% selon les données de l'étude ATHENOR), or les analyses en sous-groupe de l'essai clinique évaluant l'atezolizumab+ bevacizumab vs. sorafenib dans le CHC n'ont pas montré d'effet significatif du traitement chez ces patients. Ces résultats, bien qu'exploratoires, interrogent sur l'efficience du produit en pratique courante de soins.

Le prix actuel de l'atezolizumab et du bevacizumab (tarif unifié) influence largement le montant du RDCR, contrairement au prix du sorafenib qui n'a que peu d'impact sur le résultat. À titre d'exemple, des diminutions du prix TTC d'atezolizumab de 40% et 90% amènent à des RDCR d'environ 100 000 € et 47 000 €/QALY, respectivement. Une diminution simultanée des prix d'atezolizumab et bevacizumab de 25% et 60% génère une diminution du RDCR de 27% et 65% respectivement, soit des RDCR d'environ 105 000 €/QALY et 50 000 €/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'étudier les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'assurance maladie de l'atezolizumab en association au bevacizumab chez les patients adultes atteints d'un CHC non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systématique antérieur, ayant une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle chez ces patients.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de l'atezolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve mineure sur l'absence de discussion portant sur l'impact des données d'efficacité relative au produit évalué restreinte à une partie de la population cible, à savoir les patients avec un score ECOG 0 ou 1.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix actuel de 3 569,52 € TTC, selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, et son estimation de la population cible, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'atezolizumab + bevacizumab dans la nouvelle indication est estimé à environ ██████████ d'euros pour le traitement de ██████████ cumulés sur 3 ans (et environ ██████████ d'euros pour traiter ██████████ patients cumulés sur 5 ans).

Cet impact budgétaire correspond à une hausse d'environ 163% des dépenses actuelles de l'Assurance Maladie dans cette indication (c.à.d. [REDACTED] [REDACTED] sans la commercialisation du produit évalué sur 3 ans, par rapport à [REDACTED] après l'arrivée d'atezolizumab sur le marché chez les patients concernés par l'indication). Sur 5 ans, la hausse des dépenses est estimée à 186%.

L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition représente 93% du montant de l'impact budgétaire total.

Les paramètres influençant le plus le résultat sont la taille de la population cible, le poids moyen des patients traités et la proportion de patients recevant une 2^e ligne de traitement. Des baisses de prix d'atezolizumab de 5%, 10% et 15% font diminuer l'impact budgétaire de 4%, 8% et 12% respectivement.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- L'industriel n'a pas demandé de remboursement d'atezolizumab en association avec bevacizumab sur l'ensemble de l'AMM, et n'a donc pas évalué l'efficacité du produit dans ce périmètre. L'analyse est restreinte aux patients avec une fonction hépatique préservée (*Child-Pugh A*) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, soit moins de 40% de la population d'AMM.
- L'analyse de l'efficacité ne couvre pas la totalité de la demande de remboursement. L'efficacité n'est pas démontrée pour les patients avec un score ECOG (score de performance ; de l'anglais *Eastern Cooperative Oncology Group*) supérieur ou égal à 2, pourtant inclus dans le périmètre de la demande de remboursement. Aucune donnée n'a été collectée chez ces patients dans l'essai, et l'industriel estime qu'il n'existe pas suffisamment de données pour estimer cette proportion en France.
- Sous les hypothèses retenues par l'industriel, atezolizumab en association au bevacizumab est associé à un RDCR de 144 156 €/QALY *versus* sorafenib sur un horizon temporel de 15 ans, pour les patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade *Child-Pugh A*), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.
- Selon les données de l'étude ATHENOR, la majorité des patients français ont une étiologie non virale de la maladie. Les analyses en sous-groupes dans la population avec une étiologie non virale telle que définie dans l'essai, bien qu'exploratoires, ne montrent pas d'efficacité relative significative du produit *vs.* sorafenib. Dès lors, il existe une forte incertitude de l'efficacité du produit sur des projections à 15 ans en pratique courante de soins en France. L'étiologie de la maladie serait susceptible d'affecter fortement le niveau de RDCR.
- Le RDCR est largement influencé par le prix actuel TTC d'atezolizumab et bevacizumab (tarif unifié). Une diminution simultanée des prix TTC d'atezolizumab et bevacizumab génère une baisse du RDCR de même ordre, par exemple, une baisse simultanée du prix des 2 traitements de 25% et 60%, génère une diminution du RDCR de 27% et 65% respectivement.
- L'arrivée sur le marché d'atezolizumab (au prix actuel TTC) en association au bevacizumab (tarif unifié) dans cette nouvelle indication est associée à un impact budgétaire de [REDACTED] [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans et [REDACTED] [REDACTED] cumulés sur 5 ans. Soit une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication de 163% et 186%, respectivement.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité relative du traitement en pratique courante, afin de connaître l'impact de l'étiologie (non-virale) sur l'efficience de l'atezolizumab en association avec bevacizumab en France, ainsi que celui du stade du CHC (stade intermédiaire).

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
Absence de discussion et d'analyse de sensibilité portant sur l'impact de la restriction de la population d'analyse par rapport à l'objectif, à savoir les patients avec un score ECOG ≥ 2 , dont la proportion en France n'est pas estimée.		+	
Choix structurant			
Absence de discussion et d'analyse en sous-groupe portant sur l'impact de l'étiologie de la maladie, alors qu'il s'agit d'un critère pouvant influencer l'efficacité du traitement en sa défaveur pour la population majoritairement concernée en France (étiologie non virale).		+	
Absence de discussion et d'analyse en sous-groupe en fonction du stade avancé ou intermédiaire de la maladie.	-		

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Absence de discussion sur l'impact de l'absence de données d'efficacités chez les patients avec un score ECOG ≥ 2	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Tecentriq (atezolizumab) solution injectable par voie intraveineuse.
Laboratoire	Roche
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 27/10/2020. L'atezolizumab en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.
Indication demandée au remboursement	L'atezolizumab en association au bevacizumab, est indiqué chez les patients atteints d'un cancer du foie avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III)
Statut particulier	NA
ATU	ATU de cohorte depuis le 30/06/2020 (■■■■ patients traités au 29/01/2021). Indication : patients adultes atteints d'un CHC localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1.
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 1 200 mg : 3 569,52 € TTC (3 496,10 € HT) Coût de traitement annuel équivalent : environ ■■■■■ (prix de l'association au bevacizumab ; à partir du modèle d'impact budgétaire dont le coût mensuel de l'association est estimé à ■■■■■ €)
Population cible	Population cible : 1 950 patients par an.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ■■■■■ d'euros par an (à 3 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : ■■■■■ € par flacon Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : ■■■■■ € par flacon

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises ; NA : non approprié.

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Tecentriq est l'atezolizumab. C'est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire. Il assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.
Pathologie concernée	Carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable.
Prise en charge thérapeutique	Dans l'indication pour laquelle le laboratoire revendique un remboursement (limitée aux patients Child-Pugh A non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements), seul le sorafenib est considéré dans la prise en charge.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première ligne chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Description de l'étude
IMbrave050	Phase 3 évaluant atezolizumab + bevacizumab par rapport à la surveillance active en traitement adjuvant chez des patients atteints de CHC à haut risque de récurrence après résection chirurgicale ou ablation
IMpower110	Phase 3 évaluant atezolizumab par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) en association avec le pemetrexed (CBNPC non-épidermoïde) ou avec la gemcitabine (CBNPC épidermoïde) chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IV naïfs de chimiothérapie exprimant le ligand PD-L1
IMpower010	Phase 3 évaluant atezolizumab par rapport aux soins de soutien, après une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IB-III A complètement réséqué
IMpower030	Phase 3 évaluant atezolizumab par rapport au placebo, en combinaison à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant de patients atteints d'un CBNPC résécable de stade II, IIIA, ou IIIB sélectionné
IMvigor130	Phase 3 évaluant atezolizumab en monothérapie et en combinaison à la chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la chimiothérapie chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non précédemment traités en première ligne
IMmotion010	Phase 3 évaluant atezolizumab par rapport au placebo, dans le traitement adjuvant de patients atteints d'un carcinome rénal à haut risque de développement de métastases suivant une néphrectomie
IMvove010	Phase 3 évaluant atezolizumab par rapport au placebo, dans le traitement adjuvant, post-traitement local définitif, de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé à haut risque

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Objectif</p> <p>Évaluer l'efficacité de l'atezolizumab en association au bevacizumab face à toutes les options thérapeutiques disponibles en France dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.</p>	<p>L'objectif est restreint par rapport à l'AMM obtenue, superposable avec la population de remboursement, mais non cohérent avec les données d'analyse disponibles (essai IMbrave 150) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vs. population AMM : Les patients non inclus dans la population d'analyse par rapport à celle de l'AMM sont les patients atteints d'un CHC avancé et non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, et : <ul style="list-style-type: none"> • avec un stade Child-Pugh B ou C (environ 50% de l'AMM) ; • éligibles ou n'étant pas en échec à un traitement locorégional (environ 10% de l'AMM) ; • avec un score ECOG égal ou supérieur à 2 (non estimable selon l'industriel). <p>Ainsi, il peut être estimé à plus de 60% la part des patients de l'AMM non inclus dans la population d'analyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vs. population d'analyse : Les patients non inclus dans la population d'analyse par rapport à celle de remboursement sont les patients atteints d'un CHC avancé et non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec un Child-Pugh A, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et avec un score ECOG égal ou supérieur à 2. <p>L'industriel conclut qu'il n'existe aucune donnée afin d'estimer la part de ces patients avec un score ECOG ≥ 2 dans la population de remboursement, et ne discute pas ce point. S'il s'avère que cette proportion est importante, cela pourrait remettre en cause les conclusions de l'efficacité telle que définit dans l'objectif de l'industriel.</p> <p>[cf. Complément C - Figure 1]</p>	<p>Réserve importante</p>
<p>Choix structurants</p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Type d'analyse : Analyse coût-utilité (QALY) <i>Analyses de sensibilité : Analyse coût-efficacité (année de vie)</i></p>	Conforme	Aucune
<p>Perspective : Collective « tous financeurs » <i>Analyses de sensibilité : Aucune</i></p>	Acceptable	Aucune
<p>Horizon temporel : 15 ans (considéré comme vie entière dans la population d'étude ; selon l'étude ATHENOR évaluant la survie globale (SG) chez les patients français ayant reçu du sorafenib entre 2009 et 2018 à partir des données du SNDS, le taux de survie à 9 ans était de 2%). <i>Analyses de sensibilité : 10 ans et 20 ans</i></p>	La durée de l'horizon temporel est acceptable au regard de l'évolution naturelle de la maladie et des données épidémiologiques disponibles au moment de l'évaluation.	Aucune
<p>Actualisation : 2,5% sur les coûts et les résultats <i>Analyses de sensibilité : 0% et 4,5%</i></p>	Conforme	Aucune
<p>Population d'analyse : patients atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et avec un statut ECOG de 0 ou 1.</p> <p>Population en sous-groupe : aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite <i>Analyses de sensibilité : aucune.</i></p>	<p>Population d'analyse : La population d'analyse est plus restreinte que la population sur laquelle porte la demande de remboursement (exclusion des patients avec un score ECOG ≥ 2).</p> <p>Population en sous-groupe</p> <p>La population de l'essai IMBrave 150 sur lequel repose l'analyse incluait une forte proportion de patients d'origine asiatique et américaine pour lesquels l'étiologie CHC était majoritairement virale (environ 70%), ce qui n'est pas le cas en France où la majorité des CHC sont d'origine non virale et plus spécifiquement alcoolique (respectivement, 75% et 55%, selon ATHENOR). Une analyse de l'efficacité en sous-population uniquement chez les patients avec une étiologie non-virale de l'essai IMBrave 150 aurait pu permettre de mieux explorer l'incertitude inhérente à ces données internationales, d'autant que l'industriel précise que les analyses en sous-groupe selon l'étiologie et la région géographique étaient prévues au protocole de l'essai.</p> <p>L'industriel précise cependant que « <i>Ces analyses en sous-groupes ont été réalisées sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liés aux analyses multiples prévues au protocole et sont de faibles effectifs</i> ». Il explique également que le statut « non viral » associé à l'étiologie dans l'essai IMBrave 150 pouvait être limité dans son interprétation du fait du codage de cette variable (c.à.d. la cause virale était prioritaire par rapport à origine alcoolique pour caractériser</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>l'étiologie dans l'essai, de plus le statut « non-virale » pouvait inclure d'autres causes que l'alcoolisme), et de l'hétérogénéité du recueil de l'étiologie entre les études et populations.</p> <p>Bien que ces arguments soient recevables pour défendre l'idée que le statut étiologique dans l'essai ait des limites pouvant fragiliser son interprétation, l'industriel ne discute pas la valeur du hazard ratio (HR) représentant l'efficacité relative d'atezolizumab en association au bevacizumab vs. sorafenib chez des patients ayant un CHC d'origine « non virale » alors que cette valeur est proche de 1 et est non significative (HR = 0,91, avec un IC95% = [0,52 ; 1,60], pour un nombre d'observation total n = 153, soient 30% des patients ; données du 1^{er} cut-off, l'industriel ne fournit pas les données du 2nd cut-off).</p> <p>Finalement, l'absence de discussion et d'analyse de sensibilité, a minima à titre exploratoire, sur ce paramètre (statut étiologique) ajoutent une forte incertitude quant à l'efficacité d'atezolizumab en association au bevacizumab vs. sorafenib, sur des projections à 15 ans en vie réelle dans un contexte français dans lequel la proportion de patients atteints de CHC d'origine non-virale est élevée (> 75% selon les données de l'étude ATHENOR).</p> <p>Il peut aussi être noté que le HR chez les patients en stade BCLC B (patients avec un CHC de stade intermédiaire) était supérieur à 1 (HR = 1,09, avec un IC95% = [0,33 ; 3,53], n=78 observations ; soient 16 % des patients de l'essai ; données du 1^{er} cut-off, l'industriel ne fournit pas les données du 2nd cut-off). Bien que les effectifs soient assez faibles, l'industriel ne fournit aucun élément de discussion ni d'analyse de sensibilité sur ces données.</p> <p>Selon les données des études SARAH, incluant 459 patients français avec un CHC de stade B (intermédiaire) ou C (avancé) non résécable, un score de Child-Pugh A ou B<7, et un indice de performance ECOG 0-1, parmi les patients ayant reçu sorafenib (n=222), 29% étaient au stade BCLC B.</p> <p>Selon l'étude internationale GIDEON (Marrero 2016) incluant 3 371 patients atteints de CHC dans 39 pays dont certains en Europe, 28% étaient au stade BCLC B parmi les patients au stade intermédiaire et avancé.</p> <p>L'absence de discussion et d'analyse de sensibilité, a minima à titre exploratoire, sur le stade du CHC ajoutent de l'incertitude aux résultats (les patients en stade BCLC B pouvant représenter autour de 30% de la population cible en France).</p>	<p>Réserve importante</p> <p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : Atezolizumab en association au bevacizumab</p> <p>Comparateur : sorafenib</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Aucune</i></p>	<p>Le choix du comparateur est acceptable, et convenablement justifié. Le sorafenib constitue la seule option thérapeutique recommandée et remboursée en France.</p> <p>Les exclusions du lenvatinib et de la technologie SIRT ne sont pas soutenues par des données d'utilisation, mais les justifications fondées sur les recommandations et le remboursement en France apparaissent acceptables.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Modélisation</p>		
<p>Population simulée : correspond à la population de l'essai IMbrave150, à savoir les patients atteints d'un CHC avancé et non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec un Child-Pugh A, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et avec un score ECOG de 0 ou 1.</p> <p>Analyse de la représentativité par rapport à la population française : comparaison de la population de l'essai à celle de l'étude rétrospective française ATHENOR, aux essais français SARAH (Vilgrain 2017) et PRODIGUE-11 (Jouve 2019) ayant inclus des patients français, et à l'étude internationale prospective observationnelle GIDEON. L'intégralité des caractéristiques des patients de ces études sont présentées dans le complément C Tableau 7, Tableau 8 et Tableau 9.</p> <p>La comparabilité est assurée pour l'âge et le sexe. En revanche, les proportions de patients avec une étiologie virale ou non virale de la maladie sont différentes entre l'essai IMbrave150 et l'étude française ATHENOR. On observe en France une moins grande proportion de patients avec une étiologie virale par rapport à la population de l'essai : dans ATHENOR 26,9% des patients avaient une hépatite d'origine virale, contre 69,5% des patients dans l'étude IMbrave150. A l'inverse, on observe dans ATHENOR une plus grande proportion de patients avec une maladie d'origine alcoolique que dans l'essai IMbrave150.</p> <p>Ces différences s'observent également entre la population d'IMbrave150 et les essais cliniques français, pour lesquels une majorité de patients avait une maladie d'origine alcoolique.</p> <p>La comparaison d'IMbrave150 à l'étude internationale GIDEON ne met pas en avant de différence entre les populations.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Aucune</i></p>	<p>La population simulée ne permet pas de conclure sur l'efficacité pour l'ensemble de la population telle que définie dans les objectifs de l'industriel, qui n'exclut pas les patients avec un score ECOG supérieur ou égal à 2 (cf. partie Objectif).</p> <p>L'industriel discute et fournit plusieurs arguments sur la non-représentativité de la population française en termes d'origine du cancer (virale ou alcoolique), et notamment sur le fait que les patients avec une étiologie combinée virale et alcooliques, n'étaient pas comptabilisés dans les CHC d'origine alcoolique.</p> <p>Il ne discute cependant pas les impacts sur les conclusions de l'efficacité de cette non-représentativité (cf. partie sous-population).</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Choix du modèle : L'industriel a choisi un modèle de survie partitionnée (ou de type « aire sous la courbe »). Une revue de la littérature a été conduite afin d'identifier les modèles médico-économiques existants dans la prise en charge du CHC localement avancé ou métastatique dans la population adulte (35 études identifiées dont 8 soumises à des agences HTA ; cf. Complément C - Tableau 10 et Tableau 11).</p> <p>Structure du modèle : Survie sans progression ; survie post-progression ; décès. [cf. Complément C - Figure 2]</p> <p>Durée des cycles : 7 jours, avec correction de demi-cycle</p>	<p>Le choix du modèle est acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, de la littérature et des données disponibles pour alimenter les hypothèses de survie.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Méthodes d'estimation et d'extrapolation des courbes de survie</p> <p>Sources de données : les courbes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) sont issues de l'essai IMbrave 150. Les données selon les cut-off d'août 2019 et d'août 2020 sont présentées.</p> <p>Survie globale : L'hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée ainsi que celle du « temps de défaillance accélérée » (AFT – en anglais, <i>accelerated failure time</i>). [cf. Complément C - Tableau 12, Figure 3 et Figure 4]</p> <p>Le choix de la fonction paramétrique appliquée pour l'extrapolation est fondé sur les critères AIC/BIC, et sur la plausibilité clinique des données obtenues au long termes. Un modèle joint exponentiel est considéré pour les deux bras [cf. Complément C - Figure 5 et Figure 6]</p> <p>Survie sans progression : L'hypothèse de proportionnalité des risques ne semble pas être respectée et l'hypothèse AFT est faiblement soutenue. [cf. Complément C - Figure 7, Figure 8, Figure 9 et Figure 10]</p> <p>Le choix de la fonction paramétrique appliquée pour l'extrapolation est fondé sur les critères AIC/BIC, et sur la plausibilité clinique des données obtenues au long termes. Des modèles indépendants exponentiels ont été sélectionnés pour l'extrapolation de chacun des 2 bras de traitement. [cf. Complément C - Tableau 13, Figure 11 et Figure 12]</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Choix des lois de distribution pour les extrapolations des courbes de survie (SSP et SG séparément) : log-normale, et modèle mixte avec utilisation de la KM sur une durée de suivi de 10 mois puis distribution exponentielle.</i></p>	<p>La méthode d'extrapolation des courbes de survie est acceptable.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Événements intercurrents</p>		<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Arrêts de traitement : arrêts observés dans l'essai IMbrave150 selon les données de temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TTOT en anglais <i>time to off treatment</i>). Les événements suivants ont pu causer l'arrêt du traitement : le décès, la progression, la détérioration symptomatique, la survenue d'un EI, la décision du médecin, ou le retrait de consentement. [cf. Complément C - Tableau 14 et Tableau 15]</p> <p>La durée de traitement est obtenue via la courbe de TTOT issue de l'essai IMbrave150. Elle est extrapolée afin d'obtenir des données sur la durée de l'horizon temporel. L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée, des modèles indépendants sont utilisés pour les 2 bras. [cf. Complément C - Figure 13]</p> <p>Le choix de la fonction paramétrique appliquée pour l'extrapolation se fonde sur les critères AIC/BIC et l'interprétation visuelle des courbes au long terme. La fonction exponentielle a été choisie en analyse de référence. [cf. Complément C - Tableau 16, Figure 14, Figure 15, Figure 16, Figure 17 et Figure 18]</p> <p>Traitements post-progression : impact uniquement les coûts. Ils sont administrés au pourcentage de patients ayant reçu plus d'un traitement systémique observé dans l'essai IMbrave150. La nature des traitements administrés dans le modèle après la progression est différente de celle observée dans l'essai, afin de correspondre à la pratique française. Il est fait l'hypothèse que les patients ne peuvent recevoir que du cabozantinib ou du regorafenib (répartition 50/50). Le coût de ces traitements est modélisé en une fois.</p> <p>Effets indésirables : prise en compte des EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai IMbrave150, avec une fréquence d'apparition >1%. Leur impact est considéré sur l'utilité et les coûts, modélisé à chaque cycle sous traitement. Les taux d'incidence sont calculés pour chaque bras afin d'obtenir une probabilité d'occurrence [cf. Complément C - Tableau 17].</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Choix des lois de distribution pour les extrapolations des courbes de TTOT : gamma, et modèle mixte avec utilisation de la KM sur une durée de suivi de 10 mois puis distribution exponentielle</i></p>	<p>Traitement post-progression : non utilisation des données observées dans l'essai, inadéquation en termes de survie globale observée et traitement associé en post-progression. L'impact est difficilement estimable.</p>	
<p>Estimation de l'utilité</p>		
<p>Sources de données : une revue systématique de la littérature des données d'utilité a été conduite [cf. Complément C - Tableau 18].</p> <p>La source retenue est le recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L. Les résultats ont été valorisés selon la matrice française.</p>	<p>La source de données d'utilité ainsi que la méthode de valorisation sont acceptables. Les différents scénarios présentés permettent d'appréhender convenablement l'incertitude autour des hypothèses de l'analyse de référence.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP		Réserve																
<p>Les scores d'utilité dépendent de l'état de santé. Des décrets d'utilité associés aux Els sont pris en compte. Ils sont issus de la littérature et présentés dans le complément C - Tableau 19.</p> <p>Scores d'utilité utilisés dans le modèle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Analyse de référence</th> <th colspan="2">Analyses en scénario</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Source</td> <td>EQ-5D-5L (IM-brave150)</td> <td>EQ-5D-3L (<i>cross-walk</i>, Chevalier et al)</td> <td>NICE TA551 (poids anglais)</td> </tr> <tr> <td>SSP</td> <td>0,8933</td> <td>0,7470</td> <td>0,745</td> </tr> <tr> <td>SPP</td> <td>0,8634</td> <td>0,6935</td> <td>0,678</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : prise en compte d'une diminution de l'utilité avant le décès ; pondération des utilités par la méthode du crosswalk puis la matrice de Chevalier et al ; changement de la source de données ; pas de prise en compte des désutilités associées aux EI.</i></p>			Analyse de référence	Analyses en scénario		Source	EQ-5D-5L (IM-brave150)	EQ-5D-3L (<i>cross-walk</i> , Chevalier et al)	NICE TA551 (poids anglais)	SSP	0,8933	0,7470	0,745	SPP	0,8634	0,6935	0,678			
	Analyse de référence	Analyses en scénario																		
Source	EQ-5D-5L (IM-brave150)	EQ-5D-3L (<i>cross-walk</i> , Chevalier et al)	NICE TA551 (poids anglais)																	
SSP	0,8933	0,7470	0,745																	
SPP	0,8634	0,6935	0,678																	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Estimation des coûts		
<p>Le détail des coûts intégrés à l'analyse est présenté dans le complément C.</p> <p>Coûts d'acquisition : d'après RCP et la base des médicaments [cf. Complément C - Tableau 20]</p> <p>Coût d'administration : prise en compte des hospitalisations nécessaires pour l'administration de l'atezolizumab et du bevacizumab. Valorisation via ENC (GHM 28Z07Z) pondération par la proportion des séjours publics/privés. [cf. Complément C - Tableau 21]</p> <p>Suivi médical : prend en compte les consultations médicales, les examens biologiques et radiologiques. La nature des examens et leurs fréquences sont reprises d'avis d'expert, des recommandations de prise en charge et des RCP. Valorisation via les données de l'Assurance Maladie, les tarifs CCAM et TNB. [cf. Complément C - Tableau 23 à Tableau 30Tableau 20]</p> <p>Événements indésirables : valorisés via ENC. [cf. Complément C - Tableau 31 et Tableau 32Tableau 20]</p> <p>Transport sanitaire : appliqué pour l'administration des traitements par voie intraveineuse, la prise en charge des EI nécessitant une hospitalisation, les consultations externes et les suivis ne pouvant se faire qu'à l'hôpital. Valorisation via rapport de la Cour des comptes 2019. [cf. Complément C - Tableau 22]</p> <p>Coût des traitements post-progression : prise en compte des coûts d'acquisition, d'administration, de suivi médical et de prise en charge EI. [cf. Complément C - Tableau 33 à Tableau 40]</p> <p>Soins de fin de vie : valorisés via ENC [cf. Complément C - Tableau 41 à Tableau 46]</p> <p><i>Analyses de sensibilité : pas de prise en compte du coût des EI, variation du prix d'atezolizumab et du bevacizumab.</i></p>	<p>Les coûts pris en compte ainsi que leur valorisation sont acceptables.</p>	<p>Aucune</p>
Validation		
<p>Validation interne : un contrôle qualité complet du modèle a été réalisé.</p> <p>Validation externe : l'industriel compare les sorties du modèle aux données</p>	<p>La discussion sur la validation du modèle est acceptable. Plusieurs sources de données externes sont décrites, et permettent de conforter les choix d'extrapolation (p.ex. : résultats vs. modèle NICE et modèle CADTH cohérents ;</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - De l'étude ATHENOR, en termes de SG, de durée de traitement par sorafenib, de proportion de patients recevant une 2e ligne de traitement [cf. Complément C - Tableau 49, Tableau 52 et Figure 20] - Des essais français PRODIGUE-11 et SARAH [cf. Complément C - Tableau 50] - De l'étude internationale GIDEON [cf. Complément C - Tableau 51 et Figure 19] <p>Modèles soumis au NICE et au CADTH</p>	<p>comparaisons cohérentes de la SG à 1, 2, 3, 5 et 10 ans vs. études en vie réelles (ATHENOR, GIDEON)</p>	
Analyse de l'incertitude		
<p>Analyses en scénario : dont : horizon temporel (10 et 20 ans), taux d'actualisation (0% et 4,5%), hypothèses d'extrapolation, sources d'estimation des scores d'utilité, partage des reliquats, répartition des traitements post-progression, variation du prix d'atezolizumab et bevacizumab [cf. Complément C - Tableau 56].</p> <p>Analyses déterministes sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Variables testées : traitements post-progression, fréquence des EIs, scores d'utilité, coûts [cf. Complément C - Tableau 58, Tableau 59, Tableau 62 et Figure 24].</p> <p>Analyses probabilistes : [cf. Complément C - Tableau 60, Tableau 61, Figure 25 et Figure 26]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres des fonctions paramétriques : distribution normale multivariée - Fréquence d'EI : distribution Beta - Scores d'utilité : distribution Beta - Coûts : distribution gamma <p>Analyses exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une analyse utilisant la méthode de Guyot pour l'extrapolation de la SG (utilisation des données en vie réelle d'ATHENOR) [cf. Complément C - Tableau 63 et Tableau 64] - Une analyse utilisant une approche macroscopique pour la valorisation des coûts d'après les données de l'étude en vie réelle ATHENOR [cf. Complément C - Tableau 65, Tableau 66 et Tableau 67] 	<p>Les analyses de sensibilités sont bien menées.</p> <p>L'incertitude est convenablement explorée.</p> <p>Les 2 analyses exploratoires, bien qu'intéressantes d'un point de vue méthodologique, n'utilisent pas les résultats du dernier cut-off et sont difficilement comparables à l'analyse de référence.</p>	<p>Aucune</p>

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Sorafenib	37 478	1,35	1,57	-	-
Atezolizumab + bevacizumab	124 838	1,95	2,26	126 095	144 156

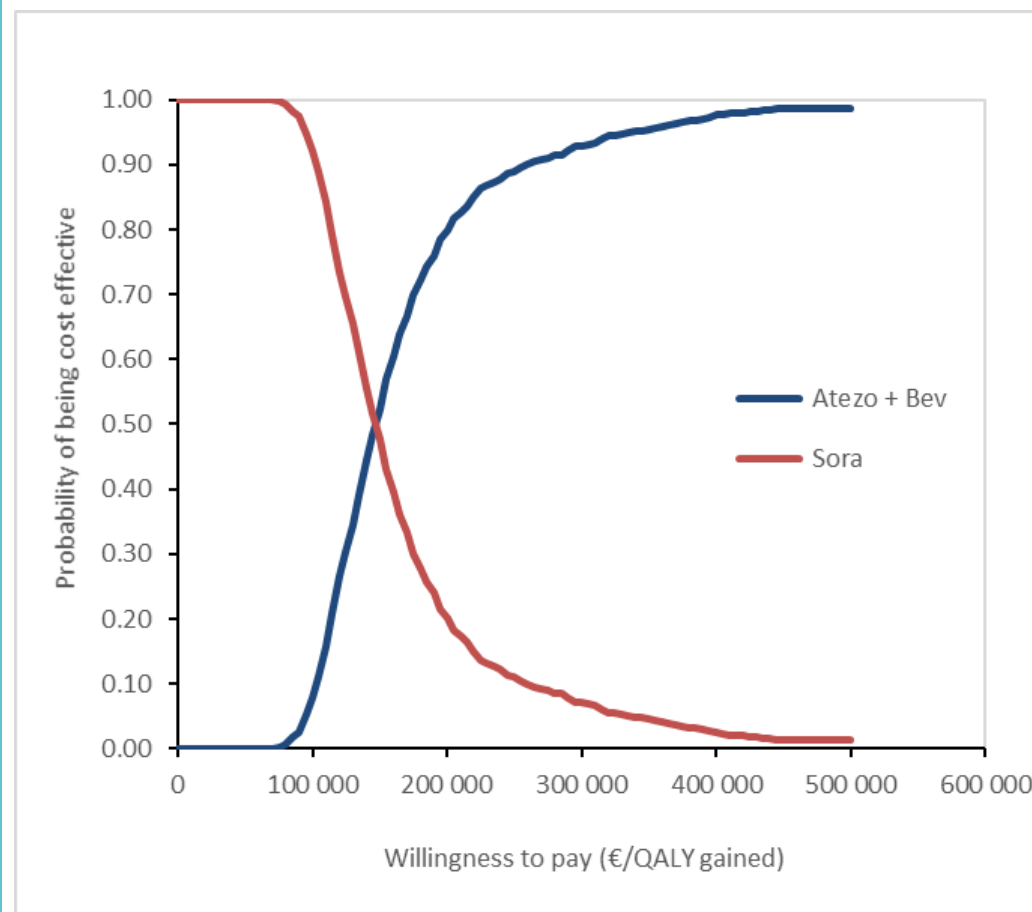
Résultats sur les coûts

Comparateur	ATZ+BVA	Sorafenib
Coûts d'acquisition	██████████	██████████
Coûts d'administration	██████████	██████████
Coûts de suivi	██████████	██████████
Coûts des événements indésirables	██████████	██████████
Coûts des traitements en post-progression	██████████	██████████
Coûts des soins de fin de vie	██████████	██████████
Coût total	124 837,64 €	37 478,02 €

Analyse probabiliste associée

La probabilité d'environ 90% pour atezolizumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 250 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

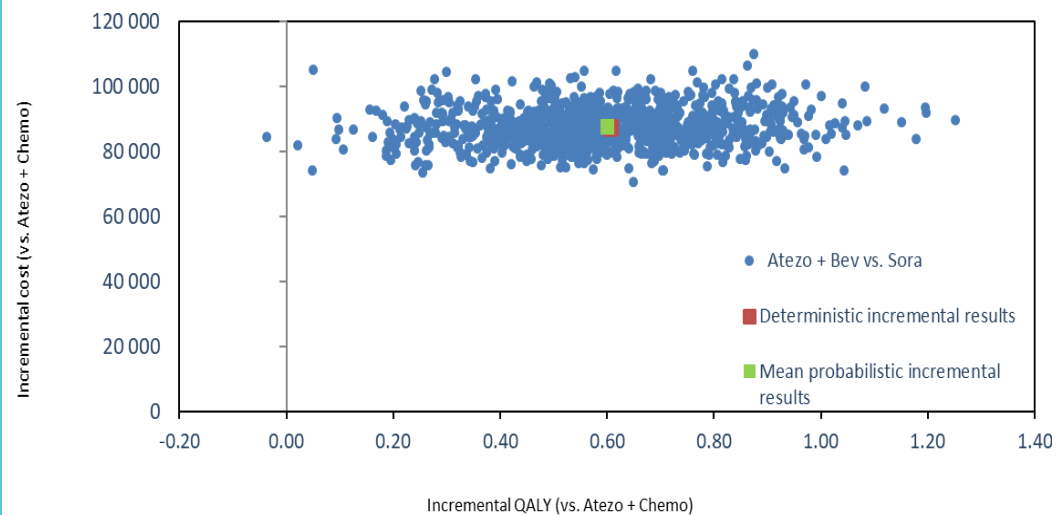


Résultats sur les critères principaux de santé

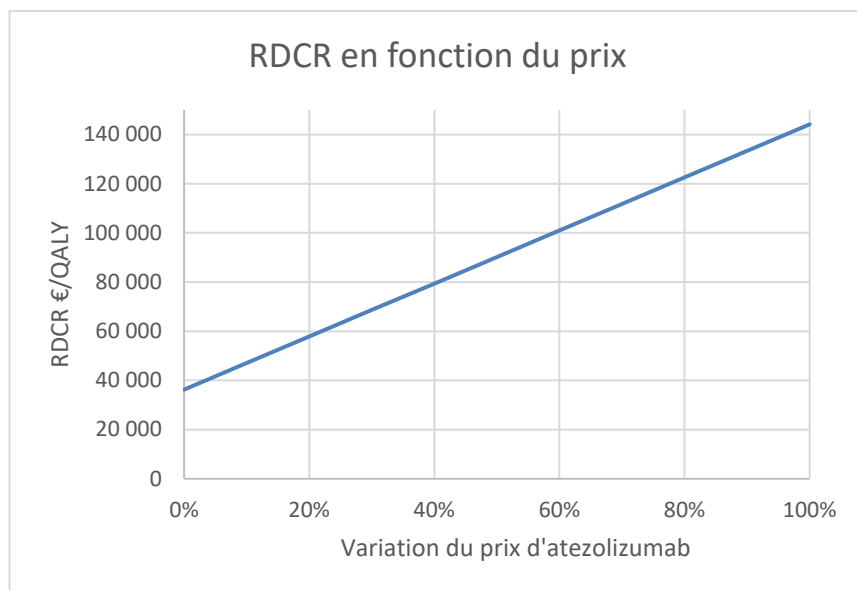
	ATZ+BVA	Sorafenib
Années de vie gagnées (AVG)		
SSP (pré-progression)	0,95	0,61
SPP (post-progression)	1,30	0,96
AVG totaux	2,26	1,57
Années de vie ajustées par la qualité de vie (QALY)		
SSP (pré-progression)	0,83	0,52
SPP (post-progression)	1,13	0,83
QALY totaux	1,95	1,35

AVGs : années de vie ; QALY : années de vie ajustées par la qualité de vie ; SSP : survie sans progression ; SPP : survie post progression

Nuage de points



Variation du RDCR en fonction du prix



Variation du prix des traitements : atezolizumab, bevacizumab et sorafenib (cf complément C Tableau 57)

Hypothèse	RDCR (Réf = 144 156)	Variation
Prix atezolizumab -10%	133 367 €/QALY	-7%
Prix atezolizumab -15%	127 972 €/QALY	-11%
Prix atezolizumab -40%	100 998 €/QALY	-30%
Prix atezolizumab -90%	47 050 €/QALY	-67%
Prix bevacizumab -40%	124 601 €/QALY	-14%
Prix bevacizumab -50%	119 712 €/QALY	-17%
Prix bevacizumab -70%	109 934 €/QALY	-24%
Prix sorafenib -10%	146 820 €/QALY	+2%
Prix sorafenib -20%	149 485 €/QALY	+4%
Prix sorafenib -30%	152 149 €/QALY	+6%

Analyse de l'incertitude

L'intégralité des résultats des analyses de sensibilité sont présentés dans le Compléments C.

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 144 156 €/QALY	RDCR	
Coût de prise en charge de la pathologie : méthode macro-costing à partir d'ATHENOR*	184 339 €/QALY	+27,87%
Utilités provenant du TA551 du NICE (lenvatinib) obtenus à partir des données EQ-5D-3L de l'essai REFLECT	178 103 €/QALY	+23,55%
Utilités par état de santé (ajustement avec Chevalier 2013)	175 933 €/QALY	+22,04%
Utilités par état de santé issues de la littérature (Hudgens 2018)	168 865 €/QALY	+17,14%
Perte de l'efficacité (SG) d'atezolizumab en association avec bévacizumab après 5 ans	160 964 €/QALY	+11,66%

Distribution exponentielle après 10 mois de Kaplan-Meier pour la SG des deux bras	134 06 €/QALY	-7,00%
Distribution log-Normal pour la SG des deux bras de traitement	133 399 €/QALY	-7,46%
Utilités par état de santé et temps avant décès (ajustement avec Andrade 2020)	99 127 €/QALY	-31,24%
Analyse complémentaire – data du 1 ^{er} cut-off d'août 2019	104 044 €/QALY	-27,83%

*Analyse reconduite par la HAS, l'industriel n'ayant pas fourni l'analyse avec le 2nd cut-off

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR associé à la		Variation du RDCR
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	
Taux d'actualisation des bénéfices	2,5 %	0 % ; 4,5 %	131 182,22 €	154 749,10 €	23 566,88 €
Taux d'actualisation des coûts	2,5 %	0 % ; 4,5 %	148 658,95 €	140 821,91 €	7 837,03 €
Pourcentage de patients recevant un traitement de seconde ligne après sorafenib	44,24 %	+/- 10 %	146 959,39 €	141 370,97 €	5 588,42 €
Pourcentage de patients recevant un traitement de seconde ligne après ATZ+BVA	20,54 %	+/- 10 %	142 268,42 €	146 104,44 €	3 836,02 €
Coût d'administration ATZ + BVA (incluant transport)	431,08 €	+/- 10 %	142 774,51 €	145 537,91 €	2 763,40 €

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
Étudier les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'Assurance Maladie d'atezolizumab en association au bevacizumab chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (score Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle chez ces patients.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement, cependant comme pour l'analyse de coût-utilité, l'industriel ne discute pas de l'impact sur les résultats du fait de l'absence de données d'efficacité relative du produit évalué chez les patients avec un score ECOG égal ou supérieur à 2.	Réserve mineure
Perspective et horizon temporel		
Perspective : assurance maladie Horizon temporel : 3 ans <i>Analyse de scénario : 5 ans</i>	Acceptable	Aucune
Population		
La population cible de TECENTRIQ correspond aux patients adultes atteints de CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. Cette population a été estimée à partir des données de l'étude en vie réelle ATHENOR conduite en France. Cette étude a été réalisée sur une cohorte de patients traités par sorafenib en tant que traitement de première ligne du CHC avancé. Elle décrit le nombre de patients initiant sorafenib chaque année, de 2009 à 2018. La population cible a été estimée à partir des données observées en 2017. Elle est estimée à 1 950 patients par an .	L'estimation de la taille de la population cible à partir de l'étude française ATHENOR est acceptable faute de données portant sur la part de patients avec un score ECOG égal ou supérieur à 2.	Aucune
Comparateurs		
Intervention : Atezolizumab + bevacizumab Comparateur : Sorafenib [cf. Complément D - Tableau 68]	Le comparateur inclus dans l'analyse est cohérent avec la prise en charge de la population cible. Il correspond au même comparateur que celui inclus dans l'analyse d'efficacité.	Aucune

Scenario comparés

Deux scenarios sont comparés :

- Un monde sans atezolizumab, correspond à la pratique actuelle ;
- Un monde avec atezolizumab, dans le cas où il serait accepté au remboursement dans la population concernée.

Acceptable

Aucune

Parts de marché

Les parts de marché sont estimées mensuellement.

Dans le monde sans atezolizumab, tous les patients sont traités par sorafenib.

Monde sans	Année 1	Année 2	Année 3
Sorafenib	100%	100%	100%
ATZ+BVA	0%	0%	0%

Dans le monde avec atezolizumab, sa vitesse de pénétration sur le marché est estimée au regard de l'évolution de son utilisation pendant la période d'ATU, entre août 2020 et janvier 2021. Les parts de marché annuelles moyennes sont présentées ci-dessous.

Monde avec	Année 1	Année 2	Année 3
Sorafenib	■	■	■
ATZ+BVA	■	■	■

Dans le scenario avec un horizon temporel à 5 ans, les parts de marchés

Acceptable

Aucune

Modélisation

La structure de l'AIB repose sur une approche comparative des 2 scénarios présentés ci-avant. Chaque scenario comporte une population de même taille qui évolue dans un modèle identique à celui de l'analyse de l'efficacité. Les résultats cliniques sont repris du modèle d'efficacité, auxquels sont appliqués les coûts calculés selon la perspective assurance maladie.

Les données du 2^e cut-off de l'essai IMbrave150 d'août 2020 sont utilisées.

Acceptable

Aucune

Mesure et valorisation des coûts

Les coûts pris en compte dans l'AIB sont alignés avec ceux intégrés dans l'analyse d'efficacité. Ils sont cependant valorisés selon la perspective de l'AM [cf. Section coûts de l'analyse d'efficacité].

Les coûts suivants sont pris en compte :

- Coût d'acquisition et d'administration des traitements ;
- Coût de suivi des patients ;
- Coût de transport ;
- Coût de prise en charge des événements indésirables ;
- Coûts liés aux traitements post-progression ;
- Coûts des soins de fin de vie.

Le CHC est une pathologie justifiant une inscription des patients sur la liste des Affections Longue Durée (ALD). Par conséquent, toute l'analyse économique considère que l'AM prend en charge à 100% les dépenses associées aux soins.

Acceptable

Aucune

Analyses de sensibilité

Analyses déterministes : taille de la population cible, poids des patients, taux de gaspillage, durée de traitement en 2^e ligne, coûts des soins de fin de vie, coûts mensuels de suivi, coûts des EI, proportion de patients recevant une 2^e ligne de traitement [cf. Tableau 70 et Figure 27]

Analyse de scénario :

- Variation des parts de marché
- Distribution des traitements post-progression
- Partage de flacon
- Variations des coûts d'acquisition d'atezolizumab et bevacizumab
- Horizon temporel de 5 ans

L'incertitude est convenablement explorée.

Aucune

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude			
Population rejointe						Analyses déterministes			
Au total, il est fait l'hypothèse que 5 282 patients recevraient atezolizumab en 3 ans.						Les 3 paramètres influençant le plus les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :			
Population d'intérêt	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Total	Paramètres	Impact budgétaire borne inférieure	Impact budgétaire borne supérieure	Variation (€)
Population cible		1 950	1 956	1 962	5 868	Taille de la population cible	██████████	██████████	██████████
Scénario SANS ATZ+BVA						Poids moyen des patients	██████████	██████████	██████████
Population rejointe	Sorafenib	1 950	1 956	1 962	5 868	% de patients recevant une seconde ligne après sorafenib	██████████	██████████	██████████
Scénario AVEC ATZ+BVA						Analyses de scénario			
Population rejointe	ATZ+BVA	██████████	██████████	██████████	██████████	Description des analyses en scénario réalisées	Impact budgétaire (€)	Variation	
	Sorafenib	██████████	██████████	██████████	██████████	Résultats de l'analyse de référence	██████████	-	
Impact budgétaire						Horizon temporel de 5 ans			
Selon les hypothèses de l'industriel, l'impact budgétaire de l'arrivée sur le marché d'atezolizumab dans cette nouvelle indication est estimé à ██████████ d'euros cumulés sur 3 ans, pour le traitement de ██████████						Prix d'atezolizumab +10%			
Le détail des coûts est présenté dans le complément D.						Hypothèse d'un partage de flacon et d'une ouverture de nouveau flacon pour compléter une dose, justifiée seulement à partir d'un seuil de 5%			
	Année 1	Année 2	Année 3	Total					
Impact budgétaire	██████████	██████████	██████████	██████████	Sorafenib disponible chez les patients ayant progressé sous traitement par ATZ+BVA	██████████	██████████	-0,74%	
Coûts d'acquisition de 1L	██████████	██████████	██████████	██████████	Baisse de prix de TECENTRIQ de ██████████	██████████	██████████	-4,14%	

Coûts d'administration de 1L	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi en PFS	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi en PPS	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts des Els	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de 2L	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts palliatifs	██████████	██████████	██████████	██████████

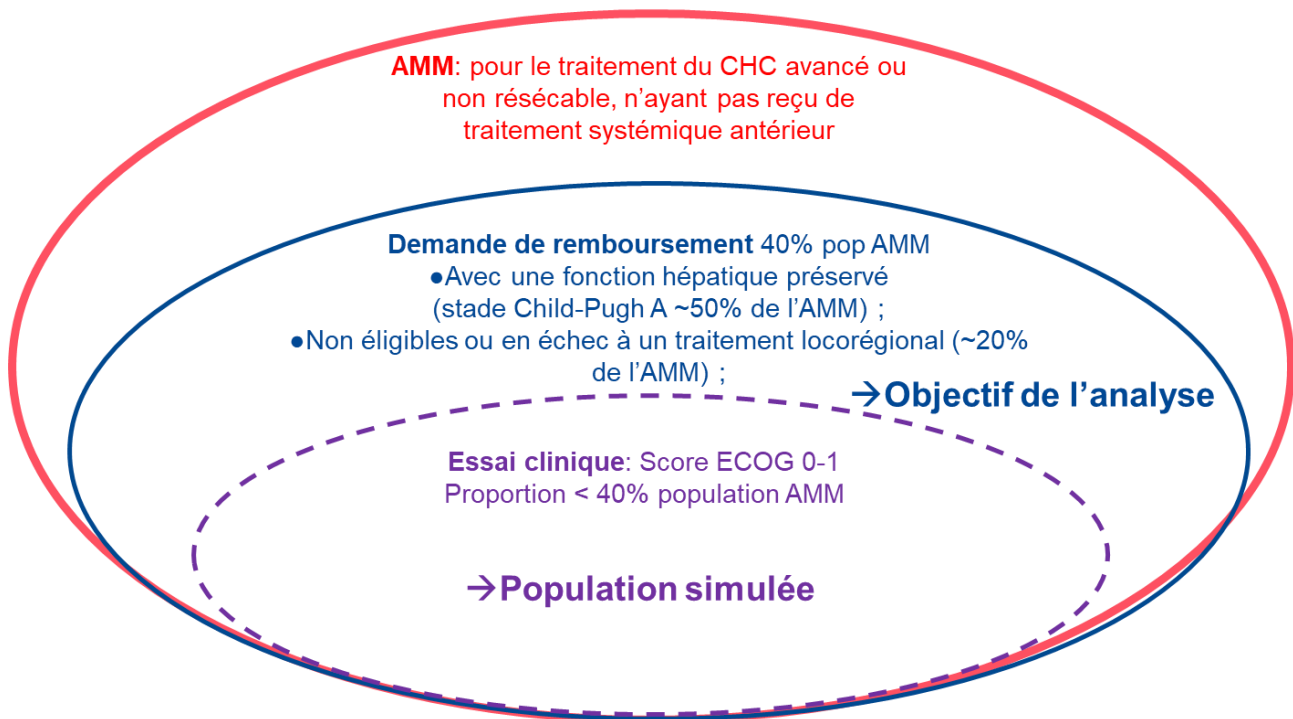
Baisse des parts de marché de █████	██████████	-5,68%
Baisse de prix de TECENTRIQ de █████	██████████	-8,28%
Baisse des parts de marché de █████	██████████	-11,36%
Baisse de prix de TECENTRIQ de █████	██████████	-12,42%
Baisse de prix de bevacizumab de █████	██████████	-15,50%
Baisse des parts de marché de █████	██████████	-17,05%
Baisse de prix de bevacizumab de █████	██████████	-19,37%
Baisse de prix de bevacizumab de █████	██████████	-27,12%

4. Complément C. Analyse de l'efficacité - Matériel complémentaire

4.1. Objectifs

La Figure 1. présente les différentes populations du dossier (AMM vs. remboursement vs. simulée)

Figure 1. Représentation des populations [Analyses HAS]



4.2. Modélisation

Le Tableau 6 ci-dessous fournit une synthèse des hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation tel que présenté par l'industriel.

Tableau 6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	AS
Modélisation			
Modélisation des transitions	Transitions basées sur les extrapolations des données de survie (SSP et SG)	Distributions choisies basées sur les données en vie réelle et avis d'experts	Oui
Modélisation des arrêts de traitement	Transitions basées sur les extrapolations des données sur la TTOT		Oui
Modélisation des effets indésirables	Implémentation des EIs de grades 3,4 ayant une incidence > 1%	Couverture de 77% des EIs de l'essai IMbrave150 (pour ATZ+BVA et SORA)	Oui
Population simulée			

Age moyen à l'entrée du modèle	63 ans	Population ITT l'essai IM-brave150	Non
Poids moyen à l'entrée du modèle	71,74 kg		
Taille moyenne à l'entrée du modèle	168,5 cm		
Surface corporelle moyenne à l'entrée du modèle	1,82 m ²		
Dimension temporelle			
Durée de la simulation	Durée maximale de 15 ans	Horizon temporel vie entière	Oui
Durée des cycles	Sept jours	Estimation plus précise pendant laquelle les patients restent dans l'état de santé	Non
Extrapolation de la survie globale	Fonction exponentielle pour chaque bras de traitement (ATZ+BVA et sorafenib)	Données en vie réelle de l'étude ATHENOR et avis d'experts	Oui
Extrapolation de la survie sans progression	Fonction exponentielle pour chaque bras de traitement		
Extrapolation du TTOT	Fonction exponentielle	Avis d'experts	

AS : analyse de sensibilité ; ATZ+BVA : atezolizumab+bevacizumab, ITT : intention-to-treat, kg: kilogramme, m: mètre, SG : survie globale, SSP: survie sans progression, TTOT: temps jusqu'à arrêt du traitement

4.2.1. Comparaison des caractéristiques de la population simulée

Les Tableau 7, Tableau 8 et Tableau 9 comparent les caractéristiques de la population simulée dans la modélisation issue de l'essai IMbrave 150 (population ITT), à celles de l'étude ATHENOR, les études SARAH et Prodigium-11, et l'étude GIDEON, respectivement.

Tableau 7. Population étudiée dans ATHENOR versus IMbrave150 (pop. ITT) [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Profil de la population d'étude	ATHENOR	IMbrave150 (pop. ITT)
Age et sexe (Tableau 3 du rapport ATHENOR)		
Sexe		
Masculin	15 480 (87,6%)	87%
Age (ans) au début de sorafenib		
Moyenne (écart-type)	66,9 (10,3)	
Médiane / Min / Max	68,0 (10,0-94,0)	65 (33-88)
Comorbidités d'intérêt (Tableau 7 du rapport ATHENOR)		
Hépatite B	1 299 (7,3%)	47,9%
Hépatite C	3 459 (19,6%)	21,6%
Infection au VHB et/ou VHC		
NON	13 362 (75,6%)	30,5%
VHC	3 019 (17,1%)	

VHB	859 (4,9%)	
VHB et VHC	440 (2,5%)	
Maladie alcoolique du foie CIM-10 K70	9 682 (54,8%)	
Diabète	7 564 (42,8%)	
Etiologie hépatique (tableau 9 du rapport ATHENOR)		
Pas d'hépatopathie identifiée (ni Alcool, ni hépatites virales, ni NASH/NAFLD)	5 026 (28,4%)	
NASH/NAFLD	1 246 (7,0%)	
Hépatite B + hépatite C	268 (1,5%)	
Hépatite B non associée à l'alcool	655 (3,7%)	
Hépatite C non associée à l'alcool	1 646 (9,3%)	
Alcool associée à une hépatite virale	1 749 (9,9%)	
Alcool non associée à une hépatite virale	7 933 (44,9%)	
Patients avec étiologie mixte (tableau 9 rapport ATHENOR) (combinaison d'au moins 2 des 4 étiologies d'intérêt : Alcool, VHB, VHC, NASH/NAFLD)		
% sur l'ensemble de la population	15,4%	
% sur les patients ayant une étiologie identifiée	21,5%	

VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; NASH : Stéatohépatite non alcoolique ; ITT/ en intention de traiter

Tableau 8. Caractéristiques des patients comparées des bras sorafenib des études IMbrave150, SARAH et Jouve et al. [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	Pop ITT IMbrave150 (n=501)	Etude SARAH Bras sorafenib (n=222)	Etude Prodigue-11 (Jouve et al.) Bras so- rafenib (n=161)
Age, ans			
Médiane	65,0	64,6	68
Sexe			
Homme	82,6%	91,0%	88,2%
Statut de performance ECOG			
0	62,3%	62,6%	55,3%
1	37,7%	37,4%	39,7%
Stade BCLC			
Stade A	2,8%	5,4%	-
Stade B	15,6%	27,5%	-
Stade C	81,6%	67,1%	-
Etiologie			
Virale			13,3%

Hépatite B	47,9%	5,5%	-
Hépatite C	21,6%	23,2%	-
Non-virale	30,5%	-	-
Maladie alcoolique	-	62,0%	55,6%
NASH	-	27%	-
Hémochromatose	-	-	3%
Mixtes	-	-	11,5%
Autres ou inconnue	-	18,7%	16,5%

Consommation d'alcool

Actuelle	14,6%	-	-
Antérieure	49,0%	-	-

Score Child-Pugh

A	98,8%	84,2%	-
B7	0,2%	15,8%	-

Traitement local antérieur

Ablation par radiofréquence	14,2%	-	-
Chimioembolisation intra-artérielle	39,9%	42,3%	-

ITT : Intention de Traiter ; BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

Tableau 9. Caractéristiques à l'inclusion des patients dans GIDEON [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Caractéristiques	Etude GIDEON (patients Child-Pugh A (<7)) N (%)	IMbrave150 N (%)
Patients, n (% du total)	1968 (61)	501 (100)
Age médian, années	64 (15-94)	65
Genre, n (%)		
Hommes	1618 (82)	414 (82,6)
Femmes	350 (18)	-
ECOG PS, n (%)	-	-
0 ou 1	1741 (89)	501 (100)
≥2	142 (7)	-
Stade BCLC, n (%)		
A	158 (8)	14 (2,8)
B	435 (22)	78 (15,6)
C	1124 (57)	409 (81,6)
D	60 (3)	0 (0)
Statut TNM, n (%)		
I	104 (5)	-

II	287 (15)	-
III	701 (36)	-
IV	717 (36)	-
Bilirubine (mg/dL)		
<2,0	1906 (97)	-
2,0-3,0	61 (3)	-
>3,0	1 (<0,1)	-
Albumine (g/L)		
>35,0	1480 (75)	-
28,0-35,0	482 (25)	-
<28,0	1 (<0,1)	-
Encéphalopathie		
Aucune	1960 (100)	-
Modérée (stades I ou II)	7 (<1)	-
Sévère (stades III ou IV)	0	-
Ascites, n (%)	-	-
Absence	1830 (93)	-
Légère	138 (7)	-
Modérée	0	-
Caractéristiques du CHC	-	-
Propagation extrahépatique	813 (41)	305 (60,9)
Invasion vasculaire	432 (22)	200 (39,9)
Etiologie de la maladie hépatique		
Hépatite B	763 (39)	240 (47,9)
Hépatite C	628 (32)	108 (21,6)
Consommation d'alcool	435 (22)	-*

* 30,5% des patients d'IMbrave150 ont une étiologie non-virale

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer Group, CHC : carcinome hépatocellulaire, ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status; TNM : tumeurs (T), nodules (N), et métastases (M)

4.2.2. Choix et structure du modèle

4.2.2.1. Revue de la littérature des évaluations économiques

Les Tableau 10 et Tableau 11 reportent les publications identifiées lors de la revue de la littérature économique par l'industriel (liste non exhaustive).

Tableau 10. Evaluations économiques soumises à une agence HTA (liste non exhaustive) [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Référence	Type modèle	Perspective et HT	Population simulée	Comparateurs	Résultats (RDCR)
ACMTS 2019 Canada	Modèle de survie partitionnée	<ul style="list-style-type: none"> – Payeur et sociétal – HT : 10 ans 	Patients adultes atteints d'un CHC avancé non résecable, n'ayant jamais reçu de traitement systémique	<ul style="list-style-type: none"> – Lenvima – Sorafenib 	– Dominant
NICE 2016 Royaume-Uni	Modèle de Markov	<ul style="list-style-type: none"> – Payeur – HT : 14 ans 	Patients atteints d'un CHC avancé non éligibles à un traitement chirurgical ou locorégional ou en échec à ces traitements	<ul style="list-style-type: none"> – Sorafenib – BSC 	<ul style="list-style-type: none"> – RDCR de l'analyse de référence : £64 754/QALY – RDCR avec PAS : £51 899/QALY – RDCR recalculé par l'ERG (sans PAS) : £76 067/QALY
NICE 2018 Royaume-Uni	Modèle de survie partitionnée	<ul style="list-style-type: none"> – Payeur (NHS et PSS) 	Patients d'un CHC non résecable, n'ayant jamais reçu de traitement systémique, classe Child-Pugh A	<ul style="list-style-type: none"> – Lenvatinib – Sorafenib 	– RDCR de l'analyse de référence : dominant
SMC 2016 Royaume-Uni	Modèle de Markov	<ul style="list-style-type: none"> – Perspective : NR – HT : 15 ans 	Patients atteints d'un CHC avancé non éligibles à un traitement chirurgical ou locorégional ou en échec à ces traitements	<ul style="list-style-type: none"> – Sorafenib – BSC 	– RDCR de l'analyse de référence (avec PAS) : £37 670/QALY
SMC 2019 Royaume-Uni	Modèle de survie partitionnée	<ul style="list-style-type: none"> – Perspective : NR – HT : 20 ans 	Patients d'un CHC avancé ou non résecable, n'ayant jamais reçu de traitement systémique	<ul style="list-style-type: none"> – Lenvatinib – Sorafenib 	– RDCR de l'analyse de scénario : £46 145/QALY
Sur ATZ+BVA seulement					
NICE	Modèle de survie partitionnée	<ul style="list-style-type: none"> – Perspective : NHS et les services sociaux – HT : 20 ans 	Population de l'essai Imbrave 150	<ul style="list-style-type: none"> – Sorafenib – Lenvatinib 	<ul style="list-style-type: none"> – Versus sorafenib : 29,524 £/QALY – Versus lenvatinib : 4,146 £/QALY
ACMTS	Modèle de survie partitionnée	<ul style="list-style-type: none"> – Perspective Canadian publicly 	Population de l'essai Imbrave 150	<ul style="list-style-type: none"> – Sorafenib – Lenvatinib 	<ul style="list-style-type: none"> – Versus sorafenib : \$771,970 (recalculé par ACMTS) – Versus lenvatinib : \$328,622 (base case)

funded health care payer
– HT : 10 ans

ACMTS : Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé ; AVG : Année de Vie Gagnée ; BCLC : Barcelona clinic liver cancer ; BSC : Best Standard of Care ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; HT : Horizon temporel ; NHS : National Health Service ; NICE : National Institute for Health Care and Excellence ; NR : Non renseigné ; QALY : quality adjusted life year ; PAS : Patient Access Scheme ; RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultat ;

Tableau 11. Evaluations économiques européennes portant sur des traitements inclus dans le modèle faisant l'objet de cette analyse, et publiées identifiées lors de la revue systématique de littérature (liste non exhaustive) [Source : Dossier industriel, mars 2021]

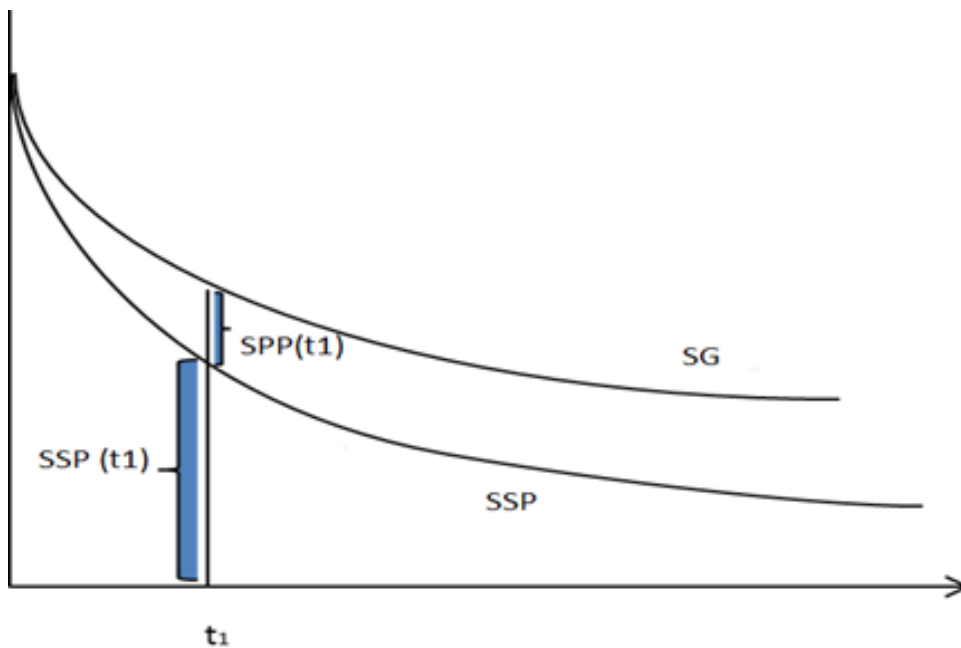
Référence	Type de modèle	Perspective, horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Intervention(s) & Comparateur(s)	Résultats (RDCR)
Camma, 2013, Italie	Modèle de survie partitionnée	Perspective : payeur HT : 5 ans	Patients atteints d'un CHC avancé non éligibles à un traitement chirurgical ou locorégional ou en échec à ces traitements	Sorafenib (classes BCLC B et C) Sorafenib (classe BCLC B) BSC	ICER/QALY versus sorafenib versus BSC : – Dose complète BCLC B et C : 69 344€/QALY – Dose ajustée BCLC B et C : 34 534€/QALY – Dose complète BCLC B : 57 385€/QALY – Dose ajustée BCLC B : 54 881€/QALY – Dose complète BCLC C : 65 551€/QALY – Dose ajustée BCLC C : 27 916€/QALY
Rognoni, 2017, Italie	Modèle de Markov	Perspective : payeur HT : vie entière	Patients atteints d'un CHC intermédiaire ou avancé	TARE Sorafenib	TARE versus sorafenib pour patients intermédiaires : 1 865€/QALY ; 3 302€/QALY ; TARE domine TARE versus sorafenib pour patients avancés : TARE domine en QALY et en AVG
Rognoni, 2018, Italie	Modèle de Markov	Perspective : Payeur HT : vie entière	Patients d'un CHC de niveau intermédiaire	TARE/TACE + Sorafenib TARE + Sorafenib	TARE/TACE + sorafenib versus TARE + sorafenib : TARE/TACE + sorafenib domine en AVG et en QALY
Vitale, 2010, Italie	Modèle de Markov	Perspective : payeur HT : 10 ans	Patients atteints d'un CHC répondant au critère de Milan et étant candidats à la transplantation	Sorafenib avant transplantation du foie Pas de thérapie de transition avant la transplantation du foie	Sorafenib versus pas de traitement de transition : 197€/QALD

AVG : Année de vie gagnée, BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer, BSC : best standard of care, CHC : carcinome hépatocellulaire, HT : horizon temporel, TACE : chimioembolisation artérielle, TARE: radioembolisation transartérielle, QALD : quality adjusted life day, QALY : quality adjusted life years

4.2.2.2. Type de modèle et états modélisés

Le modèle de survie partitionnée utilisé par l'industriel est présenté à la Figure 2 ci-dessous.

Figure 2. Structure du modèle AUC [Source : Dossier industriel, mars 2021]



4.2.2.3. Extrapolation des courbes de survie

Survie globale (SG)

Figure 3. Log-cumulative hazard plot de la SG, IMbrave150 au cut-off d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

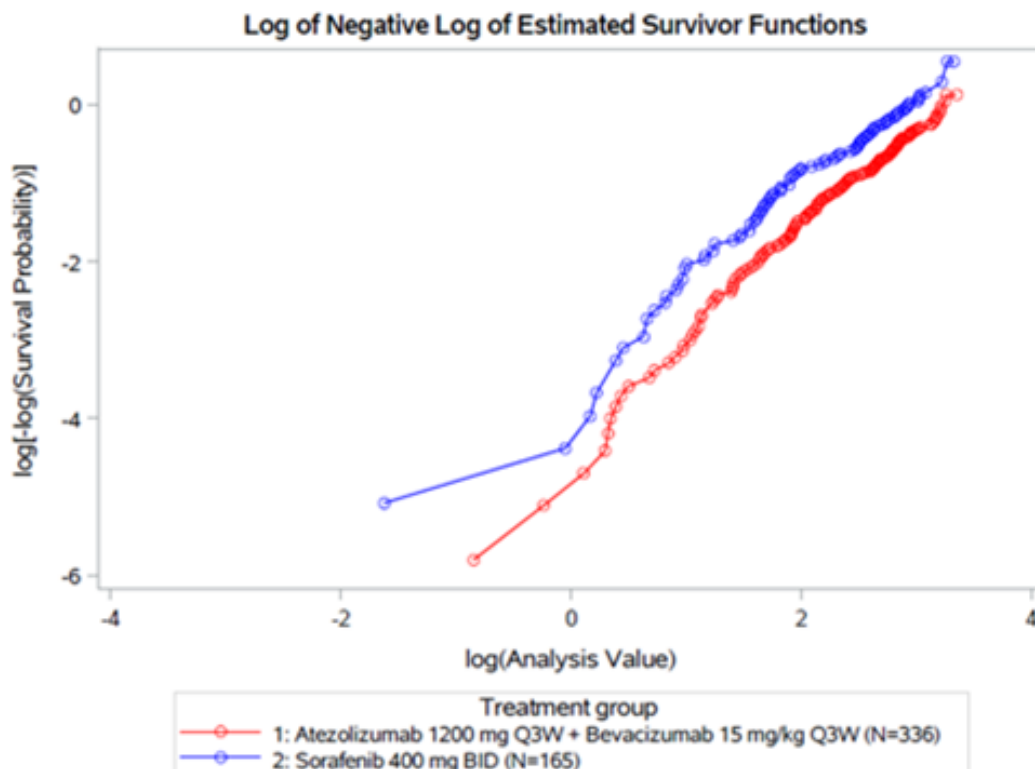


Figure 4. Test des résidus de Schoenfeld pour la SG, IMbrave150 au gel de base en août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

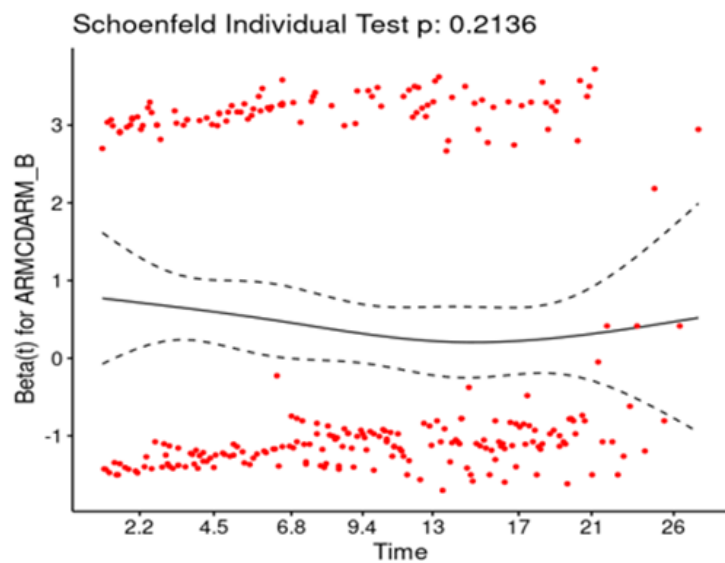


Tableau 12. Critères AIC et BIC pour l’extrapolation de la SG – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Distribution	AIC	BIC
Exponentielle	799	803
Weibull	790	798
Log-Normale	787	795
Gamma Généralisée	788	800
Log-Logistique	788	796
Gompertz	796	804

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion

Figure 5. Modèles dépendants pour la survie globale avec ATZ+BVA – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

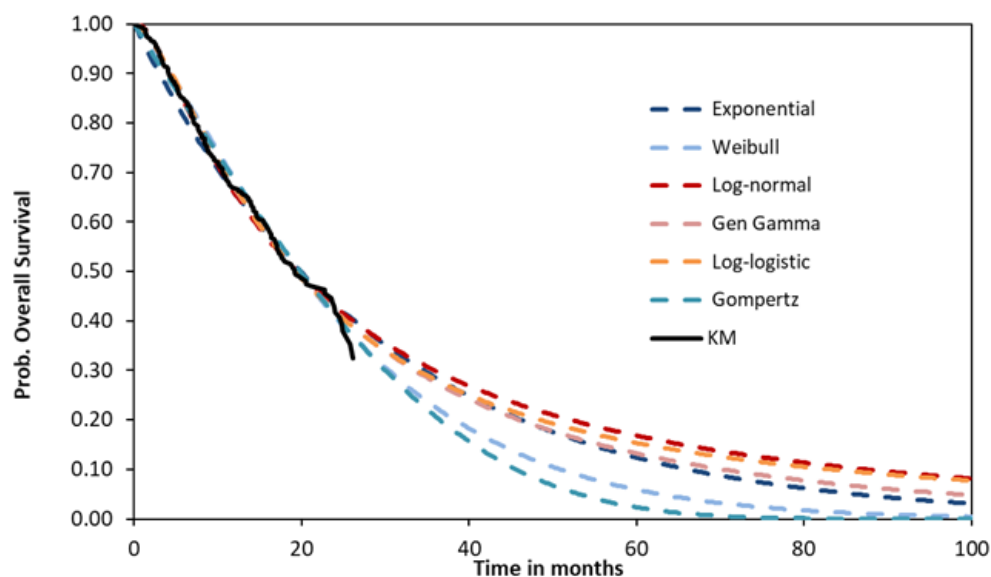
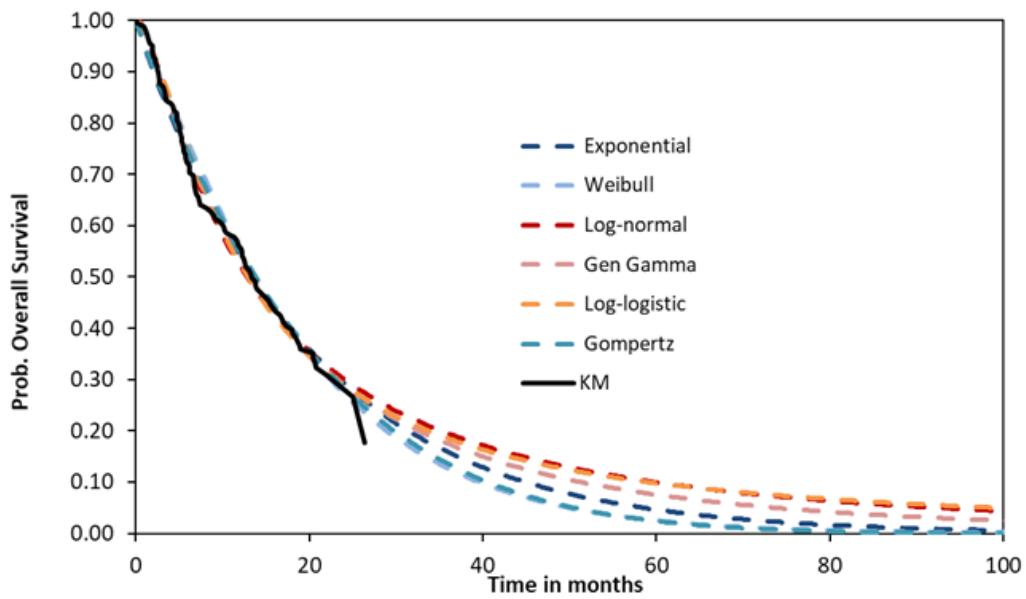


Figure 6. Modèles dépendants pour la survie globale avec sorafenib – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]



Survie sans progression (SSP)

Figure 7. Survie Sans Progression (log-cumulative hazard plot) – selon le gel de données d’août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d’août 2020 par l’industriel]

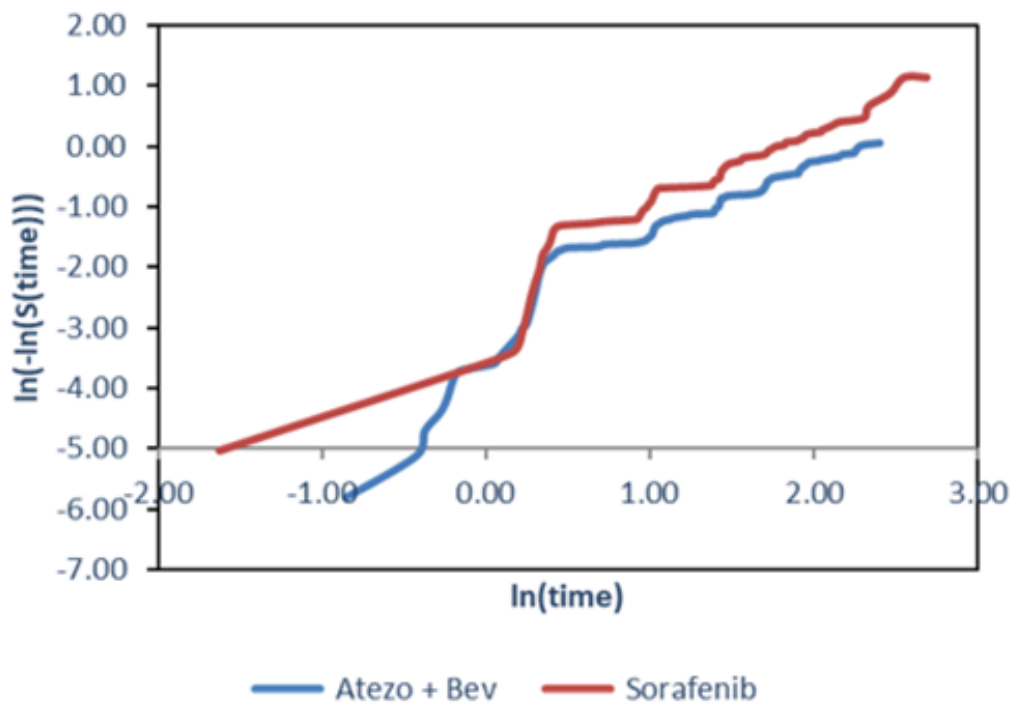


Figure 8. Test des résidus de Schoenfeld pour la survie sans progression – selon le gel de données d’août 2019
 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d’août 2020 par l’industriel]

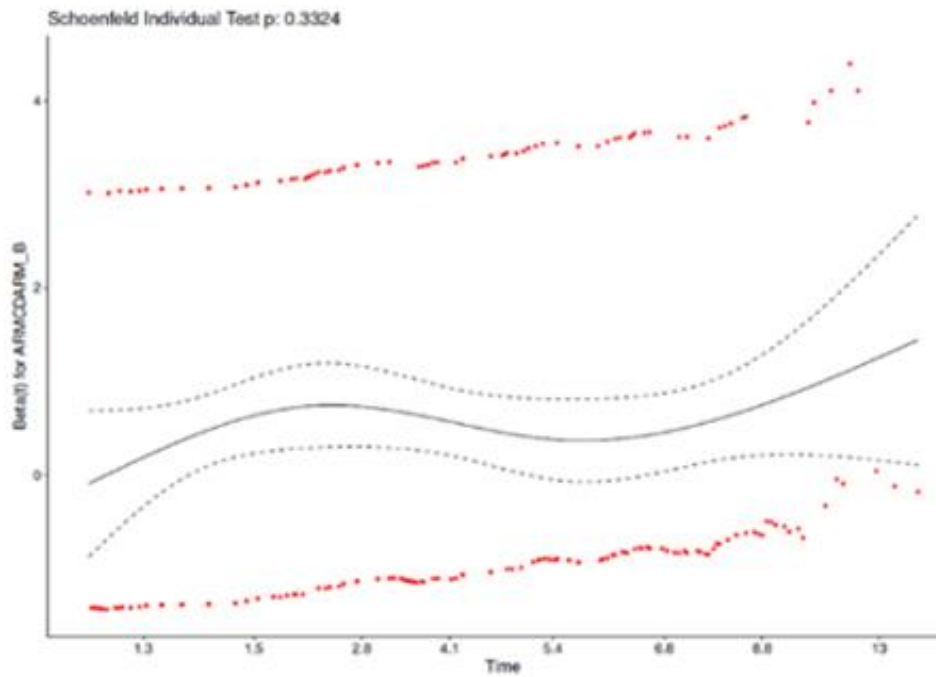


Figure 9. Survie Sans Progression (Quantile-Quantile plot) pour ATZ+BVA – selon le gel de données d’août 2019
 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d’août 2020 par l’industriel]

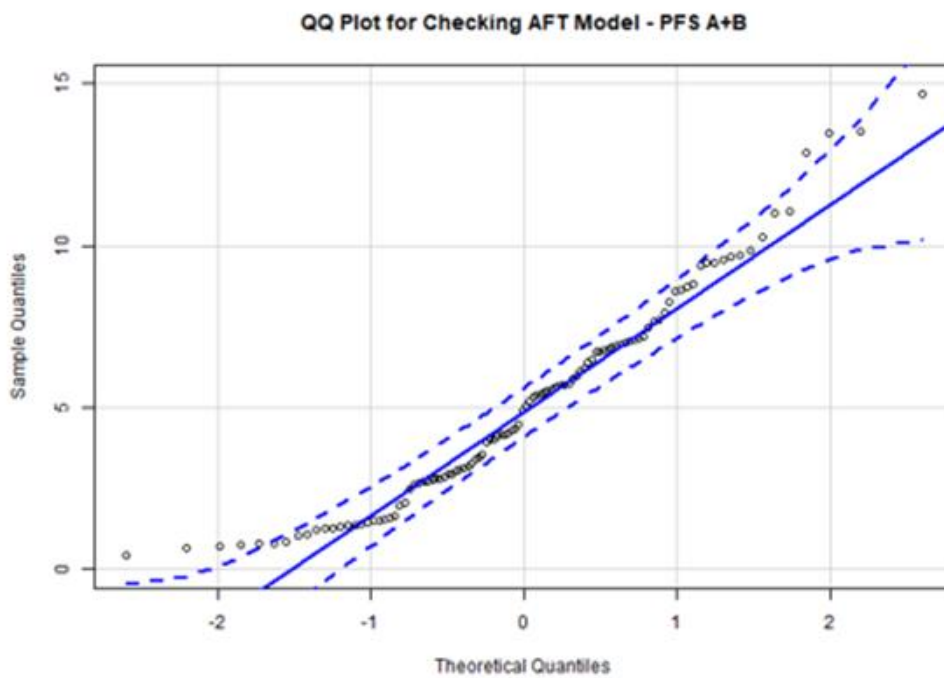


Figure 10. Survie Sans Progression (Quantile-Quantile plot) pour sorafenib – selon le gel de données d’août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d’août 2020 par l’industriel]

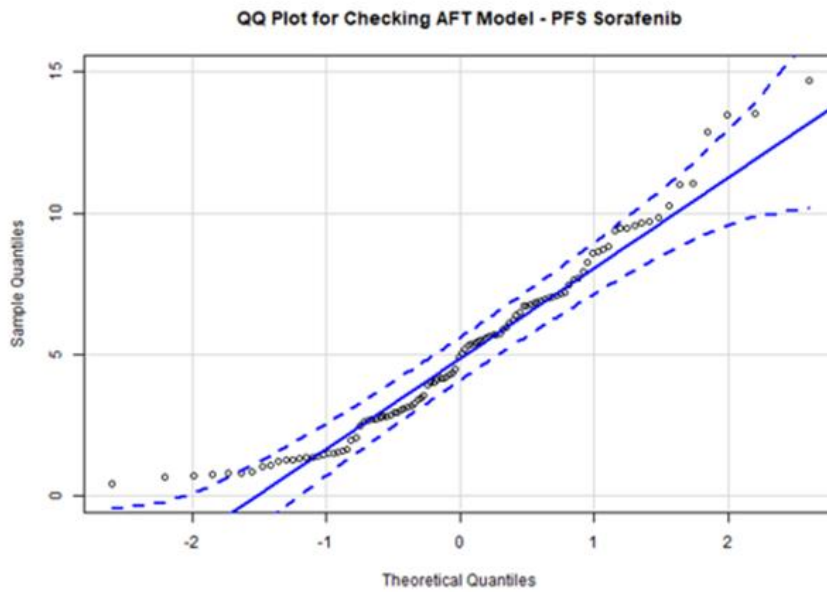


Tableau 13. Critères d’ajustement AIC et BIC pour l’extrapolation de la SSP – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Distribution	AIC ATZ+BVA	BIC ATZ+BVA	AIC Sorafenib	BIC Sorafenib
Exponentielle	971	975	432	435
Weibull	973	981	432	438
Log-Normale	944	952	412	418
Gamma Généralisée	944	955	413	422
Log-Logistique	956	964	417	423
Gompertz	973	981	434	440

ATZ+BVA: atezolizumab+bevacizumab, AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion

Figure 11. Modèles indépendants pour la survie sans progression avec ATZ+BVA – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

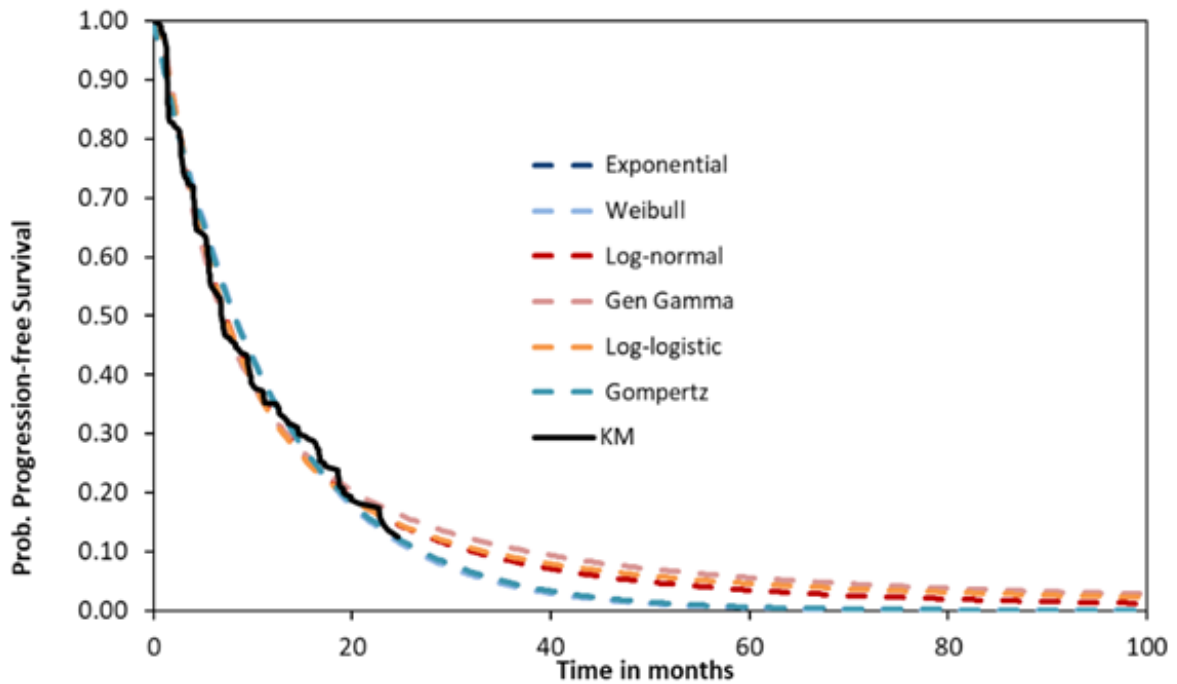
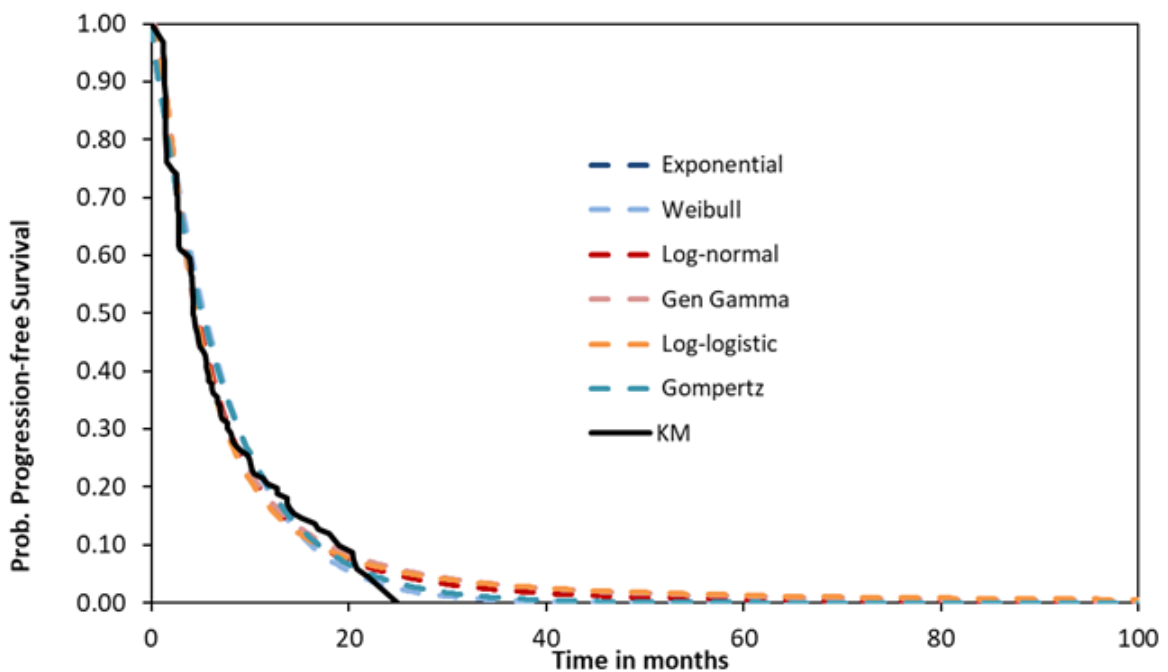


Figure 12. Modèles indépendants pour la survie sans progression avec sorafenib – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]



Note industriel : « les distributions Gompertz et exponentielles conduisent à des extrapolations très similaires (identiques à la quatrième décimales). Ces dernières sont donc superposées sur le graphique. »

4.2.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Arrêts de traitement

Tableau 14. Patients toujours sous traitement à différents temps, IMbrave 150 gel de base août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA (n=329)		Sorafenib (n=156)
	ATZ	BVA	
Temps médian	8.4	7.0	2.8
0 - <3 mois (%)	75 (22.8%)	78 (23.7%)	89 (57.1%)
3 – <6 mois (%)	48 (14.6%)	58 (17.6%)	22 (14.1%)
6 - <9 mois (%)	48 (14.6%)	49 (14.9%)	21 (13.5%)
9 - <12 mois (%)	32 (9.7%)	31 (9.4%)	10 (6.4%)
≥12 mois (%)	126 (38.3%)	113 (34.3%)	14 (9.0%)

Tableau 15. Causes d'arrêt de traitement dans chacun des bras, IMbrave 150 gel de base août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA (n=329)		Sorafenib (n=156)
	ATZ	BVA	
Toujours sous traitement (%)	60 (18,2%)	56 (17,0%)	5 (3,2%)
Arrêt de traitement (%)	269 (81,8%)	273 (83,0%)	151 (96,8%)
Cause : décès (%)	21 (6,4%)	21 (6,4%)	9 (5,8%)
Cause : événements indésirables (%)	39 (11,9%)	69 (21,0%)	18 (11,5%)
Cause : détérioration symptomatique (%)	12 (3,6%)	11 (3,3%)	5 (3,2%)
Cause : progression de la maladie (%)	163 (49,5%)	144 (43,8%)	107 (68,6%)
Cause : décision du médecin (%)	6 (1,8%)	6 (1,8%)	4 (2,6%)
Cause : retrait du patient (%)	26 (7,9%)	22 (6,7%)	7 (4,5%)
Cause : autre (%)	2 (0,6%)	0	1 (0,6%)

Figure 13. Temps jusqu'à arrêt du traitement (log-cumulative hazard plot) – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]

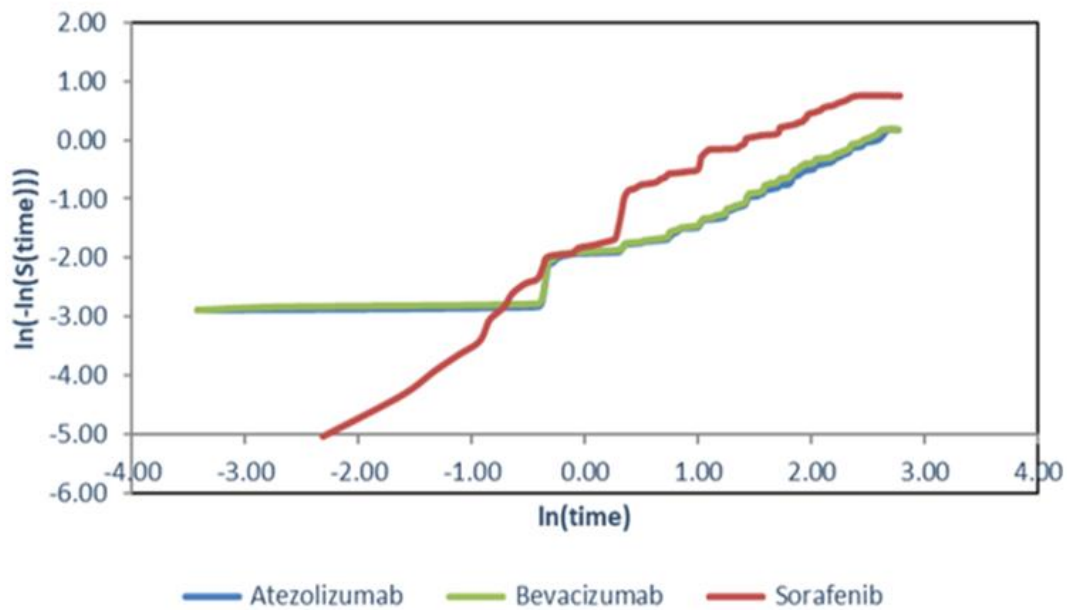
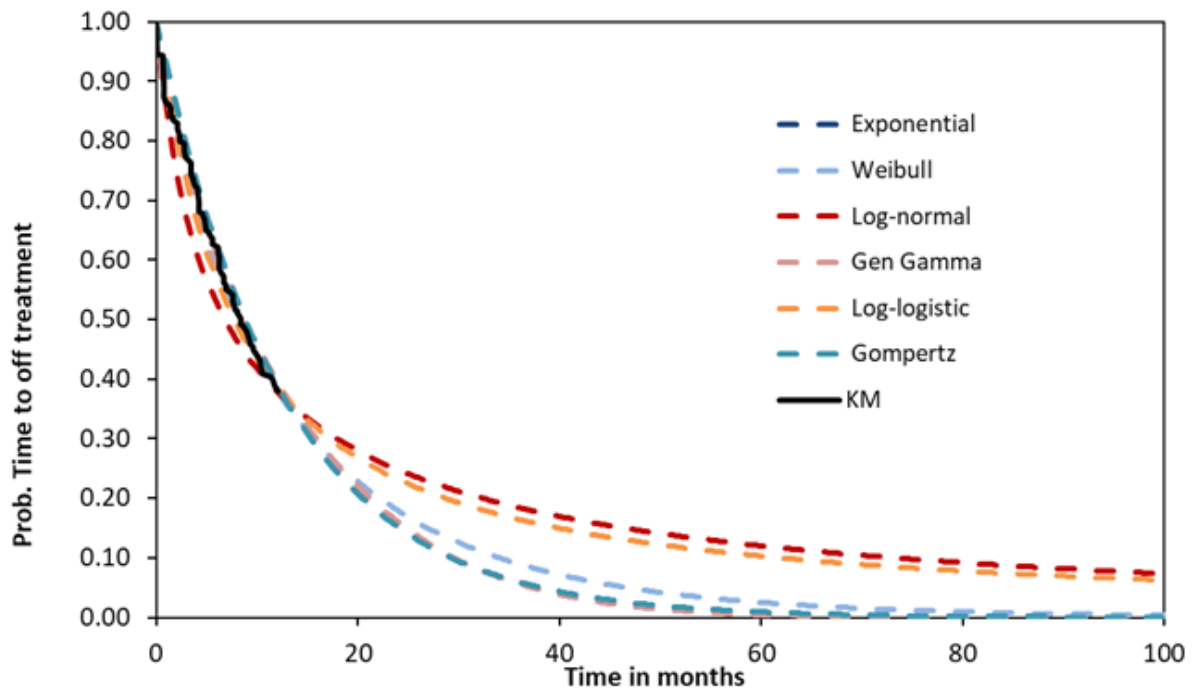


Tableau 16. Critères de fit AIC et BIC pour l'extrapolation du TTOT – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Distribution	AIC ATZ	BIC ATZ	AIC BVA	BIC BVA	AIC Sorafenib	BIC Sorafenib
Exponentielle	1 155	1 159	1 165	1 169	491	495
Weibull	1 144	1 152	1 153	1 160	493	499
Log-Normale	1 213	1 221	1 218	1 226	477	483
Gamma Généralisée	1 139	1 150	1 151	1 162	479	488
Log-Logistique	1 175	1 183	1 180	1 187	480	486
Gompertz	1 157	1 165	1 167	1 175	493	500

ATZ : atezolizumab, AIC: Akaike information criterion, BVA: bevacizumab BIC: Bayesian information criterion

Figure 14. Modèles indépendants pour le TTOT par TECENTRIQ – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]



Note industriel : « les distributions Gompertz et exponentielles conduisent à des extrapolations très similaires (identiques à la quatrième décimale). Ces dernières sont donc superposées sur le graphique. »

Figure 15. Modèles indépendants pour le TTOT par bevacizumab – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

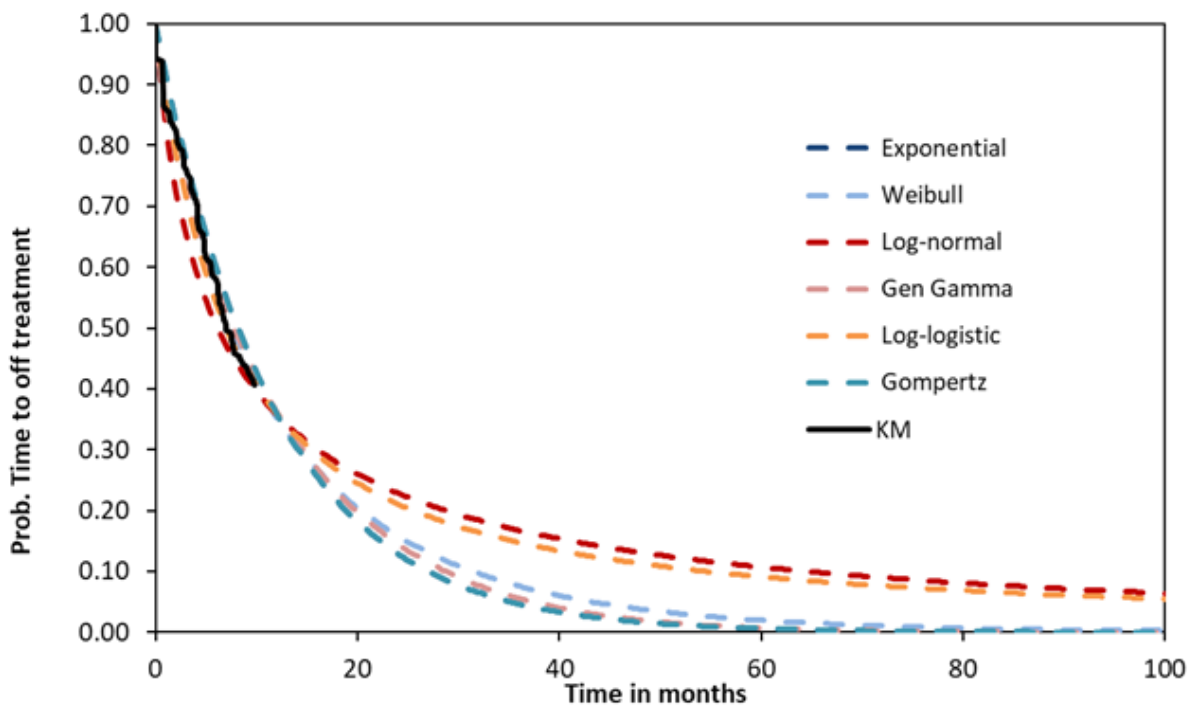


Figure 16. Modèles indépendants pour le TTOT par sorafenib – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

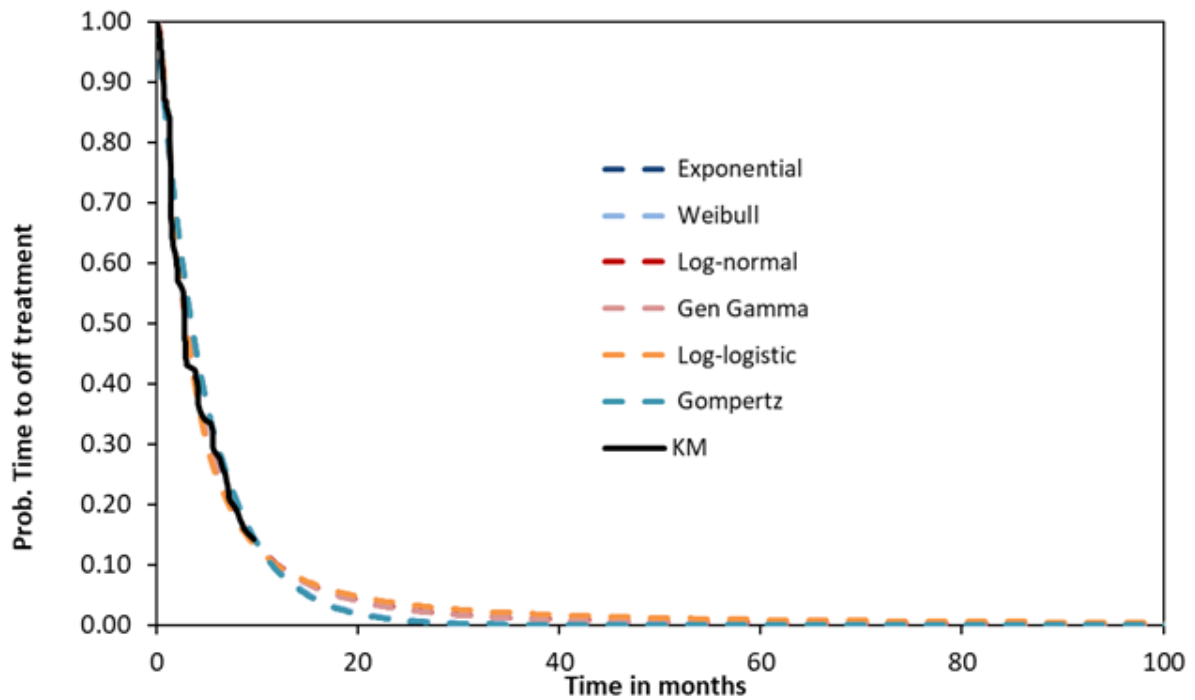


Figure 17. Modèles sélectionnés pour la survie sans progression et le temps jusqu’à arrêt du traitement dans le bras ATZ+BVA – selon le gel de données d’août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d’août 2020 par l’industriel]

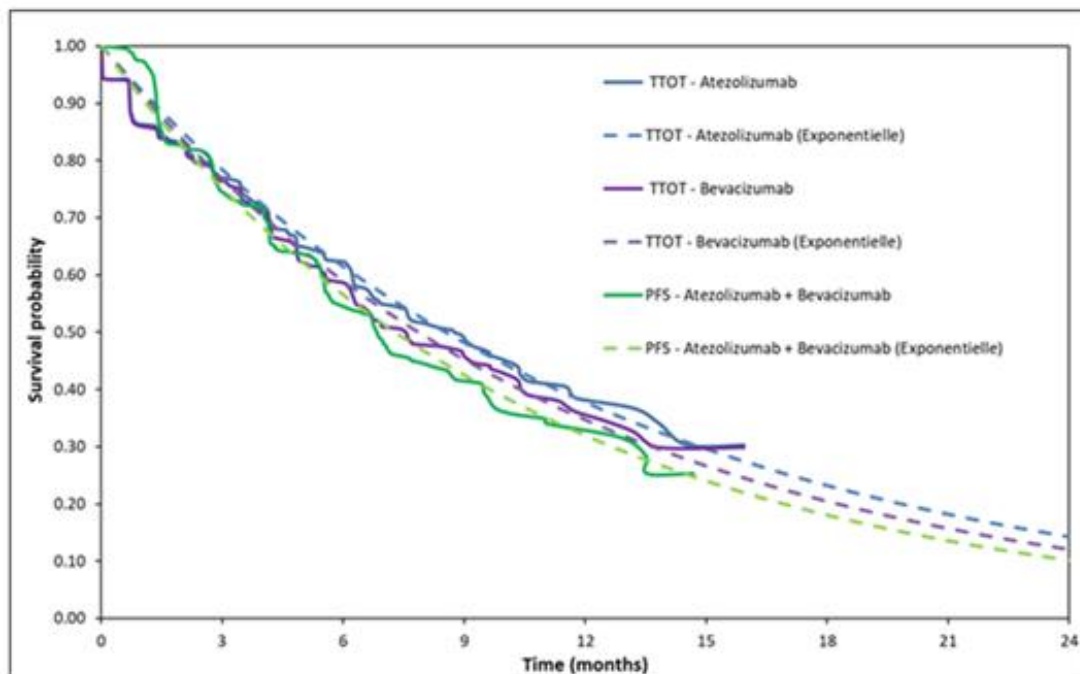
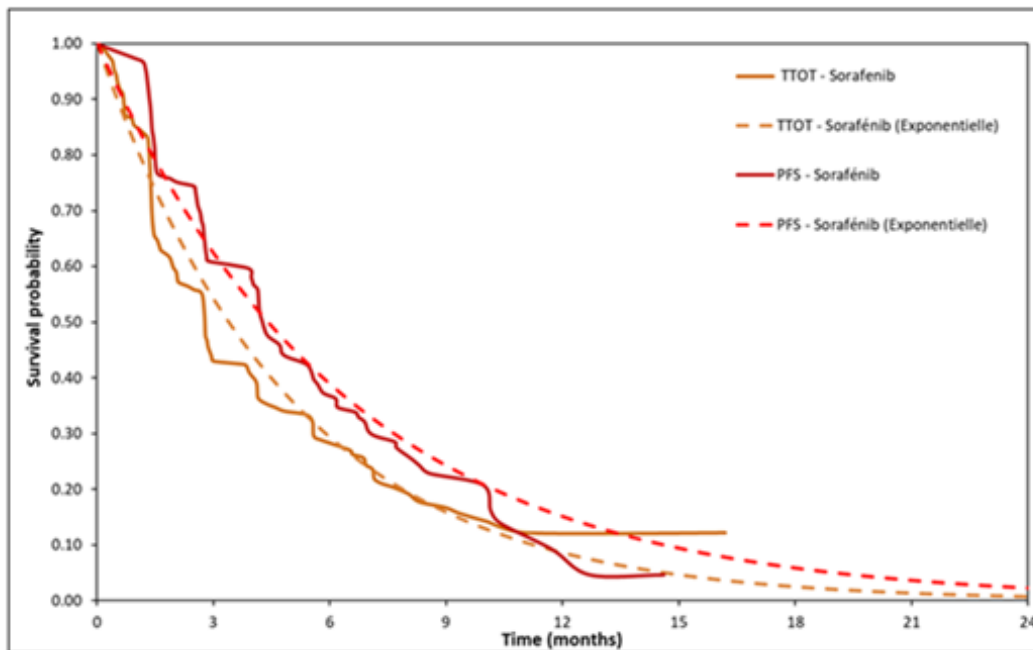


Figure 18. Modèles sélectionnés pour la survie sans progression et le temps jusqu'à arrêt du traitement dans le bras sorafenib – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]



Événements indésirables

Tableau 17. Estimation des probabilités d'occurrence associés aux événements indésirables de grades 3,4 et d'incidence > 1% pour les traitements de première ligne – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+ BVA		Sorafenib	
	Nb de patients	Probabilité d'occurrence	Nb de patients	Probabilité d'occurrence
Durée de l'exposition (en mois)	15,4		11,8	
Distension abdominale	0	0,00%	2	0,02%
Douleur abdominale	4	0,02%	4	0,06%
Insuffisance rénale aigue	0	0,00%	3	0,04%
Augmentation des ALAT	13	0,06%	2	0,02%
Augmentation de l'amylase	0	0,00%	2	0,02%
Anémie	13	0,08%	5	0,06%
Fissure anale	0	0,00%	2	0,02%
Ascites	12	0,07%	3	0,04%
Augmentation des ASAT	26	0,13%	9	0,11%
Asthénie	0	0,00%	4	0,05%
Augmentation de la bilirubine sanguine	13	0,06%	10	0,14%
Diminution de l'appétit	5	0,02%	6	0,07%
Diarrhée	11	0,05%	8	0,10%

	ATZ+ BVA		Sorafenib	
	Nb de patients	Probabilité d'occurrence	Nb de patients	Probabilité d'occurrence
Dyspepsie	0	0,00%	2	0,02%
Fatigue	10	0,05%	5	0,06%
Élévation des gamma-GT	6	0,03%	3	0,04%
Hémorragie gastrointestinale (incluant les HGH)	6	0,03%	5	0,09%
Détérioration de l'état physique général	0	0,00%	2	0,02%
Insuffisance hépatique	0	0,00%	2	0,02%
Encéphalopathie hépatique	4	0,02%	2	0,02%
Anomalie du bilan hépatique	0	0,00%	2	0,02%
Hyperglycémie	0	0,00%	2	0,02%
Hyperkaliémie	4	0,02%	0	0,00%
Hypertension	56	0,42%	19	0,27%
Hypoglycémie	0	0,00%	2	0,02%
Hypokaliémie	0	0,00%	4	0,06%
Hyponatrémie	13	0,06%	3	0,04%
Hypophosphatémie	0	0,00%	6	0,07%
Réactions liées au site de perfusion	7	0,04%	0	0,00%
Diminution du nombre de neutrophiles	5	0,03%	0	0,00%
Varices œsophagiennes	6	0,03%	0	0,00%
Syndrome main-pied	0	0,00%	13	0,16%
Pancréatite	0	0,00%	2	0,02%
Diminution du nombre de plaquettes	13	0,06%	2	0,02%
Protéinurie	14	0,07%	0	0,00%
Embolie pulmonaire	4	0,02%	2	0,02%
Pyrexie	6	0,05%	2	0,02%
Rash cutané	0	0,00%	4	0,05%
Thrombocytopénie	9	0,04%	3	0,04%
Diminution du nombre de globules blancs	5	0,03%	2	0,04%

EI : évènement indésirable ; GT : glutamyl-transférase ; ALAT : alanine amino-transférase ; ASAT : aspartate amino-transférase ; ATZ : atezolizumab ; BVA : bevacizumab

4.2.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Source de données

Le Tableau 18 présente les publications identifiées dans la revue systématique de la littérature sur les données d'utilités conduite par l'industriel

Tableau 18. Publications pertinentes issues de la revue systématique de la littérature sur les utilités [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Source primaire	Type d'étude Pays	Population	Méthode de dérivation en utilités	Etats de santé	Valeur moyenne d'utilité de l'état de santé (ET) [IC à 95%]
Aberg 2012	Etude trans- versale Finlande	Patients adultes ayant subi une transplantation du foie, divisés en six groupes en fonction de l'étiologie de leur maladie hépatique : <ul style="list-style-type: none"> - Tumeur du foie - Cirrhose alcoolique - Insuffisance hépatique aiguë - Cirrhose biliaire primitive - Cholangite sclérosante primaire - Divers 	Instrument : 15D Valorisation : Tarif finlandais	Patients ayant subi une transplantation du foie pour tumeur hépatique (N=22)	0,873
Chong 2003	Etude trans- versale Canada	Patients atteints d'une HCC classés selon 7 niveaux d'avancement de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de biopsie - HCC légère à modérée - Cirrhose compensée - Cirrhose décompensée - CHC - Transplantation hépatique Réponse virologique prolongée	Instrument : EQ-5D-3L, HUI3, SG et EVA	Patients atteints d'un CHC induit par un VHC (N=15), EQ-5D-3L	0,65 [0,44 ; 0,86]
				Patients atteints d'un CHC induit par un VHC (N=15), HUI3	0,51 [0,26 ; 0,76]
				Patients atteints d'un CHC induit par un VHC (N=15), SG	0,72 [0,62, 0,82]
				Patients atteints d'un CHC induit par un VHC (N=15), EVA	0,55 [0,39, 0,70]
Kaishima 2018	Evaluation économique Japon	Patients atteints d'une maladie hépatique chronique, divisés en 5 groupes de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> - Porteurs du VHC asymptomatiques - Réponse virologique prolongée - Cirrhose hépatique 	Instrument : EQ-5D-3L, Valorisation : tarif japonais (supposé à partir de la publication de Tsuchiya et al. 2002)	Patients atteints d'un CHC	0,780

		– CHC			
Lin 2011	Etude trans- versale Taiwan	Patients atteints d'une HBC et d'un CHC concomitant	Instrument : EQ-5D (version non spécifiée), TTO et EVA Valorisation : tarif japonais (pour EQ-5D, non applicable pour la TTO et l'EVA)	Patients atteints d'un CHC causé par une HBC, EVA	0,85 (0,14)
				Patients atteints d'un CHC causé par une HBC, EQ-5D	0,71 (0,20)
				Patients atteints d'un CHC causé par une HBC, TTO	0,58 (0,27)
Mendèz Ro- mero 2008	Etude trans- versale Pays-Bas	Patients avec un diagnostic de métastases hépatiques ou de CHC traités par radiothérapie stéréotaxique à cause d'une inéligibilité pour les autres traitements locaux (dont la chirurgie et l'ablation par radiofréquence)	Instrument : EQ-5D-3L Valorisation : tarif néerlandais	Patients avec des tumeurs hépatiques, à l'inclusion (N=25)	0,79 (0,21)
				Patients avec des tumeurs hépatiques, au bout d'1 mois de suivi (N=24)	0,81 (0,17)
				Patients avec des tumeurs hépatiques, au bout de 3 mois de suivi (N=17)	0,80 (0,17)
				Patients avec des tumeurs hépatiques, au bout de 6 mois de suivi (N=20)	0,81 (0,24)
Wright, 2006	Evaluation économique Royaume-Uni	Patients atteints d'une infection chronique au VHC classés en 5 catégories de la maladie : – Maladie bénigne /modérée (traitement) – Maladie bénigne/modérée (RVP) – Cirrhose décompensée – CHC – Post-Transplantation hépatique	Instrument : EQ-5D-3L Valorisation : Tarif britannique	Patients atteints d'une infection chronique du VHC liée d'un CHC	0,45

CHC : carcinome hépatocellulaire, EC : essai clinique, EQ-5D : EuroQol 5 dimensions, EVA : Echelle visuelle analogique, HBC : hépatite B chronique, HUI : Health Utility Index, IC : Intervalle de confiance, NA : non applicable, NR : Non renseigné, RVP : Réponse virologique prolongée, SG : Standard Gamble, SF-6D: Short Form-6 dimension, TTO : Time-trade-off, VHB : virus de l'hépatite B, VHC: Virus hépatite C.

* Note industriel : « deux études respectant totalement les exigences du NICE »

Désutilités associées aux EI

Quatre études ont permis d'identifier des décrets d'utilité associés aux EIs. Lorsqu'aucune donnée n'était disponible dans la littérature, deux hypothèses conservatrices ont été émises :

- Lorsque l'EI avait un taux d'occurrence plus important dans le bras ATZ+BVA, le décrement d'utilité le plus important de l'étude d'Hudgens et al. 2017 était utilisé, soit le décrement lié à la survenue d'affections asthéniques de grade 3/4 chez un patient atteint de CHC, était appliqué à cet EI (-0,108) ;
- Lorsque l'EI avait un taux d'occurrence plus important dans le bras sorafenib, le décrement d'utilité moyen des EIs de grade 3/4 de la publication d'Hudgens et al. 2017 était appliqué (-0,031), puisque ce décrement est spécifique aux patients atteints d'un CHC.

Tableau 19 Décrets d'utilité identifiés dans la littérature [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Evènements indésirables	Décrets d'utilité	Sources
Anémie	-0,119	Swinburn 2010
Asthénie (appliqué aux EI ayant un taux d'occurrence plus important dans le bras ATZ+BVA)	-0,108	Hudgens 2017
Diminution de l'appétit	-0,078	Hudgens 2017
Diarrhée	-0,106	Nafees 2008
Fatigue	-0,108	Hudgens 2017
Détérioration de l'état physique général	-0,108	Hudgens 2017
Syndrome main-pied	-0,116	Lloyds 2006
EI de grades 3/4 (appliqué aux EIs ayant un taux d'occurrence plus important dans le bras sorafenib)	-0,031	Hudgens 2017

ATZ : atezolizumab ; BVA : bevacizumab ; EI : évènements indésirables

4.2.4. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 20. Schéma posologique et coût d'acquisition des stratégies comparées [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Stratégie comparée	Schéma posologique	Forme	Prix Public TTC par boîte/flacon	Référence
TECENTRIQ	1 200 mg toutes les 3 semaines (IMbrave150)	IV	3 569,52 €	BDM_IT
Bevacizumab (bio-similaire)	15 mg/kg toutes les 3 semaines	IV	4mL : 168,59 €	
			16mL : 620,40 € (25mg/mL)	
Sorafenib	400 mg 2 fois par jour	PO	3 000,91 €	

BDM_IT = Base ds médicaments et informations tarifaires, IV = Intraveineux, kg = kilogrammes, mg = milligrammes, PO = Per os, TTC = Toutes Taxes Comprises ; JO : Journal Officiel

Coût d'administration des traitements

Tableau 21 Coût pondéré (privé/public) du GHM 28Z07Z pour l'administration de traitements par voie intraveineuse [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	Ex-DGF	Ex-OQN
Nombre de séjours	381747	59977
Coût total GHM hors structure	1137€	882€
Coût des spécialités pharmaceutiques facturables en sus	687,44€	618,57€
Coût total du GHM déduit des spécialités en sus	449,56€	263,43€
Coût moyen du GHM pondéré sur le secteur	424€	
Coût total actualisé en €2019	431,08€	

DGF = Dotation globale de fonctionnement (établissements publics), GHM = Groupe Homogène de Malades, OQN = Objectif quantifié national (établissements privés)

Coût de transport

Tableau 22 Coût de transport (source : rapport technique de l'industriel, mars 2021)

Libellé	Valeurs	Sources
Coût de transport remboursé (aller-retour)	121,30 €	Cour des Comptes 2019
Coût du transport non remboursé		
Distance moyenne maximale en km à l'hôpital	15 km	IRDES
Tarif du km pour 3 CV ou plus en 2020	0,456 €/km	Legifrance
Estimation du coût du transport non remboursé	6,84 €	
Estimation du coût du transport non remboursé aller-retour	13,68 €	

CV : chevaux ; km : kilomètre ; IRDES : Institut de recherche et documentation en économie de la santé

Description du suivi de la pathologie

Tableau 23 Fréquence des consultations médicales [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	Fréquence		Source
Médecin	ATZ+BVA	Sorafenib	
Hépatologue	Toutes les 3 semaines	Tous les 2 mois	Avis d'experts

ATZ+BVA = atezolizumab+bevacizumab, CHC = carcinome hépatocellulaire

Tableau 24 Coût unitaire des consultations médicales [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Médecin	Base tarifaire	Nb de consultations en 2018	Dépassement	Dépassement/consultation (€2018)	Dépassement/ Consultation (€2019)	Dépassement (€2019) + tarif de base
08- Gastro-entérologie et hépatologie	30€	2 778 690	56 160 084	20,21	20,88	50,88

Tableau 25 Fréquence des examens biologiques [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Examens communs aux patients traités par sorafenib et ATZ+BVA			
	Fréquence		Source
	Sorafenib	ATZ+BVA	
Dosage de l'AFP	Tous les mois	Toutes les 3 semaines avant injection	SNFGE 2019
Bilan hépatique			SNFGE 2019
Hémogramme			Avis d'experts
Albumine dosage sanguin			Avis d'experts
Créatinémie avec estimation du DFG			Avis d'experts
Examens additionnels spécifiques aux patients traités par ATZ+BVA			
Contrôle de la protéinurie	Non réalisé chez les patients sous sorafenib systématiquement	Toutes les 3 semaines avant injection	Avis d'experts
Bilan rénal			SFE 2018
Bilan thyroïdien			SFE 2018

AFP : Alpha fœtoprotéine, ATZ : TECENTRIQ, ATZ+BVA : TECENTRIQ en association au bevacizumab, BVA : bevacizumab, DFG : Débit de filtration glomérulaire, RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit, SFE : Société Française d'Endocrinologie, SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-entérologie

Tableau 26. Coût des examens biologiques [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Description des actes identifiés dans le cadre du suivi (pour les patients sora et ATZ+BVA)	Code de l'acte	Cotation	Tarif de l'acte (en vigueur en 2020)
Dosage de l'AFP	320	57B	15,39€
Bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, GGT, bilirubine)	522	10B	2,70€
	519	6B	1,62€
	514	6B	1,62€
	1601	8B	2,16€
Hémogramme	1104	25B	6,75€
Albumine dosage sanguin	1133	14B	3,78€
Créatinémie avec estimation du DFG	592	6B	1,62€
Contrôle de la protéinurie	2004	6B	1,62 €
Bilan rénal (clairance de la créatinine, kaliémie, albuminurie)	407	30B	8,10 €
	1608	6B	1,62 €
	1133	14B	3,78 €
Bilan thyroïdien (TSH, T4L, T3L)	1212	59B	15,93€

AFP : Alpha fœtoprotéine, DFG : débit de filtration glomérulaire, GGT : gamma-glutamyl transférase, TSH : Thyrostimuline, T4L : Thyroxine libre, T3L : Triiodothyronine

Tableau 27. Coût des actes techniques réalisés en première ligne thérapeutique [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Acte	Code acte	Libellé de l'acte	Tarif de l'acte (€2020)	Coût forfait technique (€2020) €	Coût total €2020
Scanner thoracique	ZZQH033	Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, avec injection de produit de contraste	75,81€	80,95€	156,76€
Endoscopie	HEQE002	Endoscopie oeso-gastro-duodénale	96,00€	Non applicable	96,00€

Tableau 28 Fréquence des actes techniques réalisés en 1^{re} ligne de traitement [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Scanner thoracique	Fréquence sorafenib	Fréquence ATZ+BVA	Sources
Scanner thoracique	Toutes les 10 semaines	Toutes les 10 semaines	Avis d'experts
Endoscopie	Tous les deux à trois ans en l'absence de varices œsophagiennes		HAS 2008

ATZ+BVA : atezolizumab+bevacizumab ; HAS : Haute Autorité de Santé, SNFGE : Société Nationale Française de Gastro Entérologie

Tableau 29. Proportion de patients concernés par chaque acte technique réalisé en première ligne thérapeutique [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Actes techniques	Patients concernés	Proportion sorafenib	Proportion ATZ+BVA	Sources
Scanner thoracique	Patients atteints d'un CHC	100%	100 %	IMbrave150
Endoscopie	Patients atteints d'un CHC et cirrhotiques (incluent les patients atteints de cirrhose hépatique ou de cirrhose alcoolique)	100%	100%	IMbrave150

ATZ+BVA : atezolizumab+bevacizumab ; CHC : carcinome hépatocellulaire

Tableau 30. Calcul du coût hebdomadaire lié aux actes techniques dans les deux bras de traitement [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Actes techniques	Coût unitaire	Fréquence	% de patients soumis à cet acte technique	Coût hebdomadaire
Scanner thoracique	156,76€	Toutes les 10 semaines	100%	15,68€
Endoscopie	96,00€			9,60€
Total				25,28€

ATZ+BVA : atezolizumab+bevacizumab

Coût des événements indésirables (EIs)

Tableau 31. Coût des événements indésirables additionnels – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Evènements indésirables	Racine du GHM	Coût en €2019
Augmentation de la bilirubine conjuguée	07M14	783,17 €
Augmentation des phosphatases alcalines	23K03J	671,37 €

Augmentation de la pression artérielle	05M23	1 147,57 €
Cellulite infectieuse	09M05	3 208,33 €
Cholangite	07M02	3 435,56 €
Etat confusionnel	19M07	2 187,25 €
Dyspnée	04M11	1 436,49 €
Augmentation du nombre de lymphocytes	16M09	3 326,37 €
Pneumonie	04M05	4 105,03 €
Sepsis	18M07	6 895,66 €

GHM : Groupe Homogène de Malades

Tableau 32. Coût des événements indésirables communs au gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Evènements indésirables	Racine du GHM	Coût en €2019
Distension abdominale	23K03J	671,63 €
Douleur abdominale	06M12	1 091,79 €
Insuffisance rénale aiguë	11M06	1 457,82 €
Augmentation des ALAT	23M20	1507,67 €
Augmentation de l'amylase	23K03J	671,37 €
Anémie	16M11	2 617,96 €
Fissure anale	06C14	1026,75 €
Ascites	07M14	783,17 €
Augmentation des ASAT	23M20	1 507,67 €
Asthénie	23M20	1 507,67 €
Augmentation de la bilirubine sanguine	07M14	783,17 €
Diminution de l'appétit	10M18	3914,55 €
Diarrhée	06K04	765,87 €
Dyspepsie	06K04	765,87 €
Fatigue	23M20	1507,53 €
Élévation des gamma-GT	23K03J	671,37 €
Hémorragie gastrointestinale (dont les HGI hautes)	06M04	3837,21 €
Détérioration de l'état physique général	23M20	1507,53 €
Insuffisance hépatique	07M04	3 821,69€
Encéphalopathie hépatique	07M04	3 821,69€
Anomalie du bilan hépatique	07M14	783,17 €
Hyperglycémie	10M14	1 104,34 €

Hyperkaliémie	10M16	3 152,42 €
Hypertension	05M15	2 523,26 €
Hypoglycémie	10M16	1 104,34 €
Hypokaliémie	10M16	1 104,34 €
Hyponatrémie	10M16	1 104,34 €
Hypophosphatémie	10M11	2 926,07 €
Réaction au site d'injection	21M05	1 519,60 €
Diminution du nombre de neutrophiles	16M09	3 326,37 €
Varices œsophagiennes	06M09	2 982,13 €
Syndrome main-pied	09M07	2 179,45 €
Pancréatite	07M10	4 027,94 €
Diminution du nombre de plaquettes	16M13	4 481,26 €
Protéinurie	11M19	669,07 €
Embolie pulmonaire	04M10	4 044,15 €
Pyrexie	18M04	2 490,80 €
Rash cutané	09M14	1 062,42 €
Thrombocytopénie	16M13	4 481,26 €
Diminution du nombre de globules blancs	16M09	3 326,37 €

Coût des traitements post-progression

Tableau 33. Traitements subséquents reçus dans l'essai IMbrave 150 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	Cut off août 2019		Cut off août 2020	
	Sorafenib (n=165)	ATZ+BVA (n=336)	Sorafenib (n=165)	ATZ+BVA (n=336)
Patients ayant reçu plus d'un traitement systémique	73 (44,2%)	69 (20,5%)	86 (52,1%)	120 (35,7%)
Nombre total de traitements (toutes lignes confondues)	124	95	181	196
dont :				
Sorafenib	4	38	4	63
Lenvatinib	24	23	35	50
Regorafenib	20	7	27	14
Cabozantinib	6	3	12	10
ATZ+BVA	2	-	3	-
Nivolumab	16	3	24	6

	Cut off août 2019		Cut off août 2020	
	Sorafenib (n=165)	ATZ+BVA (n=336)	Sorafenib (n=165)	ATZ+BVA (n=336)
Classe thérapeutique				
TKIs	43 (26,1%)	63 (18,8%)	54 (32,7%)	108 (32,1%)
Immunothérapies	31 (18,8%)	4 (1,2%)	43 (26,1%)	11 (3,3%)
Chimiothérapies	10 (6,1%)	4 (1,2%)	15 (9,1%)	11 (3,3%)
Inhibiteurs de l'angiogénèse (mAbs)	5 (3,0%)	2 (0,6%)	10 (6,1%)	6 (1,8%)
Autres	5 (3,0%)	2 (0,6%)	6 (3,6%)	6 (1,8%)

Tableau 34. Traitements reçus en post-progression (ATHENOR – liste non exhaustive) [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Population CHC	2ème L
Cabozantinib	47 (4,3%)
Lenvatinib	23 (2,1%)
Nivolumab	8 (0,7%)
Regorafenib	1 019 (92,9%)
Sorafenib	-

CHC : carcinome hépatocellulaire, L : ligne thérapeutique

Tableau 35. Traitements post-progression inclus dans l'analyse [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	Parts de marché dans l'analyse de référence	Parts de marché observées dans ATHENOR*	Rationnel
Regorafenib	50%	90%	Sur la base des résultats leur essai de phase III respectif, la CT a attribué un ASMR partagé de niveau IV à ces deux traitements. Les différences de parts de marché dans ATHENOR pour ces deux traitements est lié à la mise à disposition plus tardive de cabozantinib.
Cabozantinib	50%	10%	L'analyse en scénario n°23 permettra de tester la répartition observée dans ATHENOR.

CT : Commission de la Transparence

* Note industriel : « testé en scénario

Tableau 36. Prix publics TTC des traitements administrés après la progression (traitements post-progression) [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Traitement	Dose	Conditionnement	Prix public PPTTC	Date du JO	Référence
Regorafenib	40 mg	84 comprimés	2 379,08 €	12/01/2021	Assurance Maladie (BdM_IT)
Cabozantinib	60 mg	30 comprimés	4 840,97 €	12/01/2021	

BdM_IT : Base du médicament et Informations Tarifaires, mg : milligrammes, PPTTC : Prix public toutes taxes comprises.

Tableau 37. Schéma posologique / coût d'acquisition des traitements post-progression [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Traitement	Schéma posologique	Coût par cycle (hebdomadaire)	Références
Regorafenib	4 comprimés de 40 mg, une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause	594,77€	Avis HAS CT STIVARGA®(107) BdM_IT
Cabozantinib	60 mg une fois par jour	1 129,56 €	Avis HAS CT CABOMETYX®(108) BdM_IT

CT : Commission de transparence, HAS : Haute Autorité de Santé, mg : milligrammes.

Tableau 38. Estimation des coûts d'acquisition des traitements post-progression progression [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Traitement de première ligne	ATZ+BVA	Sorafenib	Référence
Coût hebdomadaire des traitements de seconde ligne			
% de patients recevant une seconde ligne de traitement – données du 1er gel d'août 2019	20,54%	44,24%	IMbrave150
% de patients recevant une seconde ligne de traitement – données du 2ème gel d'août 2020	35,71%	52,12%	
Parts de marché de regorafenib en seconde ligne	50,00%	50,00%	Au vu de l'accès au marché récente de ces molécules et des faibles, l'hypothèse de 50% de part de marché pour chacune de ces TKI est appliquée au regard du même niveau d'ASMR (IV) obtenu dans cette indication
Parts de marché de cabozantinib en seconde ligne	50,00%	50,00%	
Coût hebdomadaire des traitements de seconde ligne – données du 1er gel d'août 2019	177,05 €	381,44 €	Estimation
Coût hebdomadaire des traitements de seconde ligne – données du 2ème gel d'août 2020	307,92 €	449,37 €	Estimation
Coût total des traitements de seconde ligne			
Durée moyenne de traitement avec regorafenib en seconde ligne (en semaines)	25,65	25,65	Etude phase III RESORCE(109)
Durée moyenne de traitement avec cabozantinib en seconde ligne (en semaines)	23,84	23,84	Etude de phase III CELESTIAL
Coût total des traitements de seconde ligne (incluant les coûts d'acquisition, d'administration et des événements indésirables) – données du 1er gel d'août 2019	4 650,65€	10 019,41€	Estimation
Coût total des traitements de seconde ligne (incluant les coûts d'acquisition, d'administration et	8 088,08€	11 803,69€	Estimation

des évènements indésirables) – données du 2ème gel d'août 2020

BdM_IT : Base du médicament et Informations Tarifaires, mg : milligrammes, PPTTC : Prix public toutes taxes comprises.

Tableau 39. Els inclus dans le modèle coût-efficacité pour regorafenib et cabozantinib, ainsi que leurs coûts unitaires associés [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Regorafenib	
Effets indésirables de Grade ≥ 3 dans RESORCE	Coût associé (en €2019)
Syndrome main-pied	2 179,45 €
Fatigue	1 507,53 €
Hypertension	2 523,26 €
Augmentation de la bilirubine sanguine	783,17 €
Augmentation des ASAT	1 507,67 €
Hypophosphatémie	2 926,07 €
Anémie	2 617,96 €
Diarrhée	765,87€
Réaction au site d'injection	1 519,60 €
Cabozantinib	
Effets indésirables de Grade ≥ 3 dans CELESTIAL	Coût associé (en €2019)
Syndrome main-pied	2 179,45 €
Fatigue	1 507,53 €
Asthénie	1 507,67 €
Hypertension	2 523,26 €
Augmentation des ASAT	1 507,67 €
Augmentation des ALAT	1 507,67 €
Diarrhée	765,87€
Réduction de l'appétit	3914,55 €
Ascites	783,17 €

Note industriel : « Els provenant des essais cliniques respectifs de regorafenib et cabozantinib (RESORCE et CELESTIAL), de grade 3+ et ayant une incidence supérieure à 5% (à l'exception de la diarrhée) ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; les coûts de chaque EI sont détaillés dans la section présentant le coût des Els *fréquences d'apparition non liées au traitement »

Tableau 40. Probabilités d'occurrence des évènements indésirables de grades 3 et 4 et d'incidence > 5% pour les traitements de deuxième ligne [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Durée de l'exposition (en semaines)	Regorafenib		Cabozantinib	
	Nb patients	Proba d'occurrence	Nb patients	Proba d'occurrence
		25,65		23,82
Augmentation des ALAT	0	0,00%	23	0,30%

Anémie	18	0,04%	0	0,00%
Augmentation des ASAT	41	0,08%	55	0,71%
Asthénie	0	0,00%	32	0,41%
Augmentation de la bilirubine sanguine	39	0,08%	0	0,00%
Diarrhée	12	0,02%	46	0,59%
Diminution de l'appétit	0	0,00%	27	0,35%
Fatigue	34	0,07%	49	0,63%
Hypertension	57	0,11%	74	0,95%
Hypophosphatémie	32	0,06%	0	0,00%
Réaction au site d'injection	18	0,04%	0	0,00%
Syndrome main-pied	47	0,09%	79	1,02%

ALAT : alanine amino-transferase ; ASAT : aspartate amino-transferase

Note industriel : « Les durées de suivis proviennent des essais cliniques respectifs de regorafenib et cabozantinib (RESORCE et CELESTIAL). »

Coût des soins de fin de vie

Tableau 41. Estimation du coût des soins palliatifs en MCO [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	Code GHM	Nombre de séjours	Coût total du GHM (€2017)	Coût total du GHM après actualisation (€2019)	Coût moyen pondéré du GHM €2019
DGF	23Z0Z2 (Soins palliatifs, avec ou sans acte)	8 588	7 941,70 €	8 068,75 €	6 471,47 €
	23Z0ZT (Soins palliatifs, avec ou sans acte très courte durée)	1 193	768,47 €	780,76 €	
OQN	23Z0Z2 (Soins palliatifs, avec ou sans acte)	70	6 948,68 €	7 059,85 €	
	23Z0ZT (Soins palliatifs, avec ou sans acte très courte durée)	1 173	521,43 €	529,77 €	

DGF = Dotation globale de fonctionnement (établissements publics) ; GHM = Groupe Homogène de Séjour ; MCO = Médecine Chirurgie Obstétrique ; OQN = Objectif quantifié national (établissements privés)

Tableau 42. Estimation du coût des soins palliatifs en SSR [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Code GME	Public (DAF)			Privé (OQN)			Coût moyen pondéré du GME €2019
	Nombre de séjours	Coût GME hors structure €2018	Coût total GME après actualisation €2019	Nombre de séjours	Coût total GME €2018	Coût total GME après actualisation €2019	
2303A1	538	9 786,0€	9 799,85€	9 699	6 709,3	6 718,80€	6 735,18€
2303B1	43	8 866,3€	8 878,85€	682	5 950,4	5 958,40€	
2303C1	102	9346,0€	9359,23€	1 806	5 858,8	6 004,30€	

DAF = Dotation annuelle de fonctionnement (établissements publics) ; GME = Groupe Médico-économique ; OQN = Objectif quantifié national (établissements privés) ; SSR = Soins de Suite et de Réadaptation

Tableau 43. Estimation du coût des soins palliatifs en HAD [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Code HAD	Coût journalier hors structure hors médecin traitant €2018	En €2019	Nombre de journées ENC	Nombre de séquences	Durée moyenne d'une séquence	Coût par séjour hors médecin traitant (avec structure)
04 - Soins palliatifs	210,39€	210,69€	263 418	13 581	19,40	4 086,56€

HAD : Hospitalisation à Domicile

Tableau 44. Distribution des lieux de décès des patients atteints du CHC [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Lieu de fin de vie	Distribution entre les lieux de décès
MCO	64,9%
SSR	8,4%
HAD	4,9%
Autres Lieux et EPHAD	21,9%

HAD : Hospitalisation à domicile, MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique, SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

Tableau 45. Répartition des lieux de décès entre MCO, SSR et domicile [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Lieu de fin de vie	Distribution entre les lieux de décès
MCO	83%
SSR	11 %
HAD	6%

HAD : Hospitalisation à domicile, MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique, SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

Note industriel : « Le coût moyen pondéré des soins de fin de vie est estimé à 6.357,38€ (en euros 2019). »

Tableau 46. Calcul du coût moyen pondéré des soins de fin de vie [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Lieu de fin de vie	MCO	SSR	HAD	Coût moyen pondéré des soins de fin de vie par séjour €2019
% de patients	83	11	6	6.357,38 €
Coût par séjour €2019	6 735,18€	6 735,18€	4 086,56€	

HAD : Hospitalisation à domicile, MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique, SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

Synthèse des coûts

Tableau 47 Synthèse des ressources consommées et leur coûts unitaires [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Poste de coût	Coût unitaire	Coût hebdomadaire	Sources
Coûts liés spécifiquement à la prise d'ATZ+BVA			
Acquisition TECENTRIQ	3 569,52€ par cycle (trois semaines)	1 189,84€	BdM_IT

Acquisition bevacizumab	1746,57€ par cycle (trois semaines)	582,19€	BdM_IT
Administration d'ATZ+BVA	431,08€	107,77€	ENC 2017
Suivi d'ATZ+BVA	-	59,00€	ENC 2017
Gestion des évènements indésirables d'ATZ+BVA – gel de base d'août 2020	-	31,10€	IMbrave 150 (2ème cut-off)
Coûts totaux des traitements post-progression (acquisition et administration et Els) – gel de base d'août 2020	8 088,08€	-	BdM_IT
Coûts liés spécifiquement à la prise de sorafenib			
Acquisition de sorafenib	3 000,91€	750,23€	BdM_IT
Honoraire de dispensation	1,53€	0,35€	Ameli
Suivi de sorafenib	NA	32,88€	ENC 2017
Gestion des évènements indésirables gel de base d'août 2020	-	41,65€	IMbrave150 (2ème cut off)
Coûts totaux des traitements post-progression (acquisition et administration et Els) – gel de base d'août 2020	11 803,69€	-	BdM_IT
Coûts communs aux deux stratégies thérapeutiques			
Transport	52,42€ pour un aller-retour	NA	Rapport de la CC 2019 Rapport IRDES 2011
Suivi des traitements post-progression	NA	32,88€	ENC 2017
Coût des soins de fin de vie	6 357,58 €	NA	ENC 2017

ATZ+BVA : ATZ+BVA ; BdM_IT : Base des médicaments et des informations tarifaires ; CC : Cour des Comptes ; ENC : Etude Nationale des Coûts ; IRDES : Institut de recherche et documentation en économie de la santé ; NA : non applicable

Tableau 48. Synthèse des hypothèses liées à l'intégration des coûts dans le modèle [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Poste de coût concerné	Hypothèse	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Acquisition	Bevacizumab a été valorisé grâce au coût de sa forme biosimilaire	Bevacizumab a récemment été biosimilaire	Non (analyses de sensibilité sur TECENTRIQ)
Coût des Els	Recours systématique à une hospitalisation	Définition des Els de grade 3-4	Oui
Coût des traitements post-progression	La répartition des traitements post-progression pris en compte dans l'analyse de référence (regorafenib, cabozantinib) en seconde ligne sont	Avis d'experts	Oui

	égales à 50 % chacun pour chaque bras de traitement.		
Soins de fin de vie	La répartition du lieu de décès des patients atteints d'un cancer autre que les cancers du sein, du côlon, du poumon ou de la prostate reflète la répartition du lieu des décès des patients atteints d'un CHC	En l'absence de données informant la répartition du lieu de décès chez les patients atteints d'un CHC, ces données sont celles qui se rapprochent le plus de la pathologie étudiée.	Non

CHC : Carcinome hépatocellulaire ; EI : Evènements indésirables

4.2.5. Validation

4.2.5.1. Validation externe des courbes de survie

Tableau 49. Comparaison de la survie globale des patients observés dans l'étude en vie réelle ATHENOR par rapport à celle extrapolée dans le modèle coût-efficacité [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Temps (en mois)	Proportion de patients en vie			Différence versus 1er cut off (valeur absolue)
	Patients étude ATHENOR (traités par sorafenib)	Bras sorafenib (modèle coût-efficacité, extrapolation de la SG à partir des KM d'IMBrave150, par la distribution exponentielle)		
		1er cut off (août 2019)	2ème cut off (août 2020)	
12 mois	37,5%	53%	54,2%	15,5
24 mois	17,9%	28%	29,4%	10,1
36 mois	9,9%	15%	15,9%	4,1
60 mois	4,5%	4%	4,7%	0,5
Médiane SG	9,0 mois	13,11 mois	13,57 mois	4,11 mois

SG : Survie globale, KM : Kaplan Meier *(Valeur absolue entre IMbrave150 et la population totale d'ATHENOR)

Tableau 50. Comparaison des résultats de survie dans l'essai IMbrave150, les sorties du modèle et l'étude de Jouve et al. (Bras sorafenib seulement) [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	PRODIGUE-11 Bras sorafenib	SARAH Bras sorafenib	Sorties du modèle	
			1er cut-off	2ème cut-off
Survie globale				
Médiane (mois, IC 95%)	10,5 (8,2–12,4)	9,9 [8,7-11,4]	13,11	13,57
Survie globale à 1 ans (%) IC95%	44,9 (37,0–52,4)	42.1% (35,6–48,7)	53%	54,2%
Survie Sans Progression				
Médiane (mois, IC 95%)	4,4 (3,3–5,6)	3,7 (3,3–5,4)	4,37	5,06
SSP à 1 ans (%) IC95%	16,5 (11,1–22,8)	-	15%	20%

IC : intervalle de confiance, SSP : survie sans progression, NA : non applicable

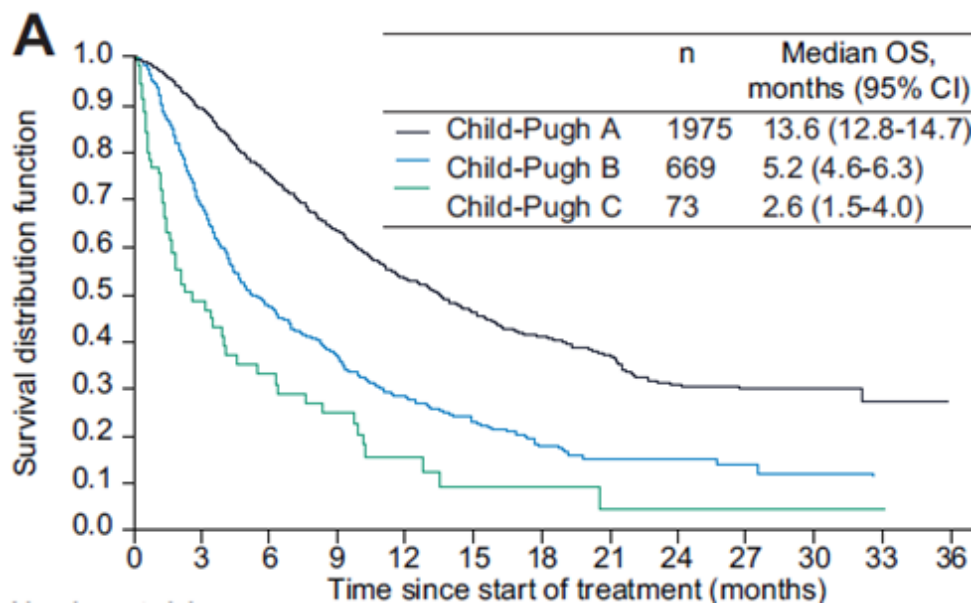
Tableau 51. Comparaison de la survie globale des patients observés dans l'étude en vie réelle GIDEON par rapport à celle extrapolée dans le modèle coût-efficacité [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Temps (en mois)	Proportion de patients en vie			Différence versus 1er cut off (valeur absolue)
	Bras sorafenib (étude GIDEON, patients Child Pugh A)	Bras sorafenib*		
		1er cut-off	2ème cut off	
12 mois	52,9%	53%	54,2%	0,1
24 mois	30,6%	28%	29,4%	2,6
36 mois	27,1%	15%	15,9%	12,0
Médiane de SG	13,6 mois	13,11 mois	13,57 mois	0,49 mois

KM : Kaplan Meier ; SG : survie globale

* modèle coût-efficacité, extrapolation de la SG à partir des KM d'IMBrave150, par la distribution exponentielle

Figure 19. Courbe de Kaplan Meier des patients de l'étude GIDEON représentant la survie globale en fonction du score Child-Pugh [Source : Dossier industriel, mars 2021]



Note industriel : « Dans la population en intention de traiter de l'étude GIDEON, la médiane de survie globale des patients traités sous sorafenib était de 13,6 mois chez ceux ayant un score Child-Pugh A, 5,2 mois chez ceux ayant un score Child-Pugh B, et 2,6 mois chez ceux ayant un score Child Pugh C »

4.2.5.2. Validation externe du temps jusqu'à l'arrêt de traitement

Tableau 52. Comparaison du temps jusqu'à arrêt du traitement dans l'étude en vie réelle ATHENOR par rapport à celle extrapolée dans le modèle coût-efficacité [Source : Dossier industriel, mars 2021]

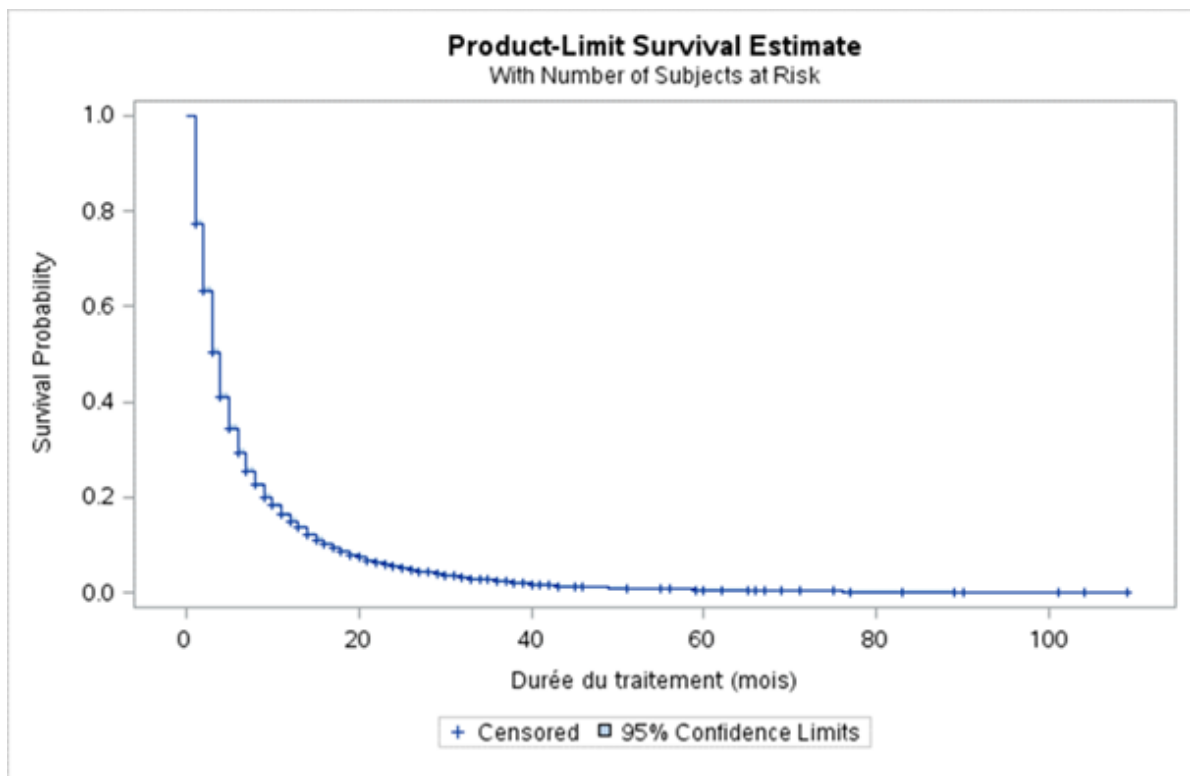
Temps (en mois)	Proportion de patients			Différence
	Patients étude ATHENOR (traités par sorafenib)	Bras sorafenib*		
		1er cut off	2ème cut off	
1 mois	71%	83%	83%	12%
12 mois	15,0%	9%	9%	6%
24 mois	5,6%	1%	1%	4,6%

Temps (en mois)	Proportion de patients			Différence
	Patients étude ATHENOR (traités par sorafenib)	Bras sorafenib*		
		1er cut off	2ème cut off	
36 mois	2,5%	0%	0%	2,5%
Médiane de TTOT	3,5 mois	3,4 mois	3,4 mois	0,1 mois

TTOT : temps jusqu'à arrêt du traitement, KM : Kaplan Meier

* modèle coût-efficacité, extrapolation du TTOT à partir des KM d'IMBrave150, par la distribution exponentielle

Figure 20. Courbe représentant la durée de traitement par sorafenib (ATHENOR) [Source : Dossier industriel, mars 2021]



Note industriel : « La durée de traitement des patients de l'étude ATHENOR à 10, 20, et 40 mois de suivi était respectivement d'environ 18%, 7%, et 2% »

4.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.3.1. Analyse de référence

Tableau 53. Bénéfices de survie désagrégés, pour chaque bras de traitement – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA	Sorafenib
Années de vie gagnées (AVGs)		
PFS (pré-progression)	0,95	0,61
PPS (post-progression)	1,30	0,96
LY totaux	2,26	1,57
Années de vie ajustées par la qualité de vie (QALY)		
PFS (pré-progression)	0,83	0,52
PPS (post-progression)	1,13	0,83
QALY totaux	1,95	1,35

AVGs : années de vie ; QALY : années de vie ajustées par la qualité de vie ; PFS : survie sans progression ; PPS : survie post progression

Figure 21. Nombre d'années de vie gagnées (LYs) par stratégie thérapeutique/par état de santé – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

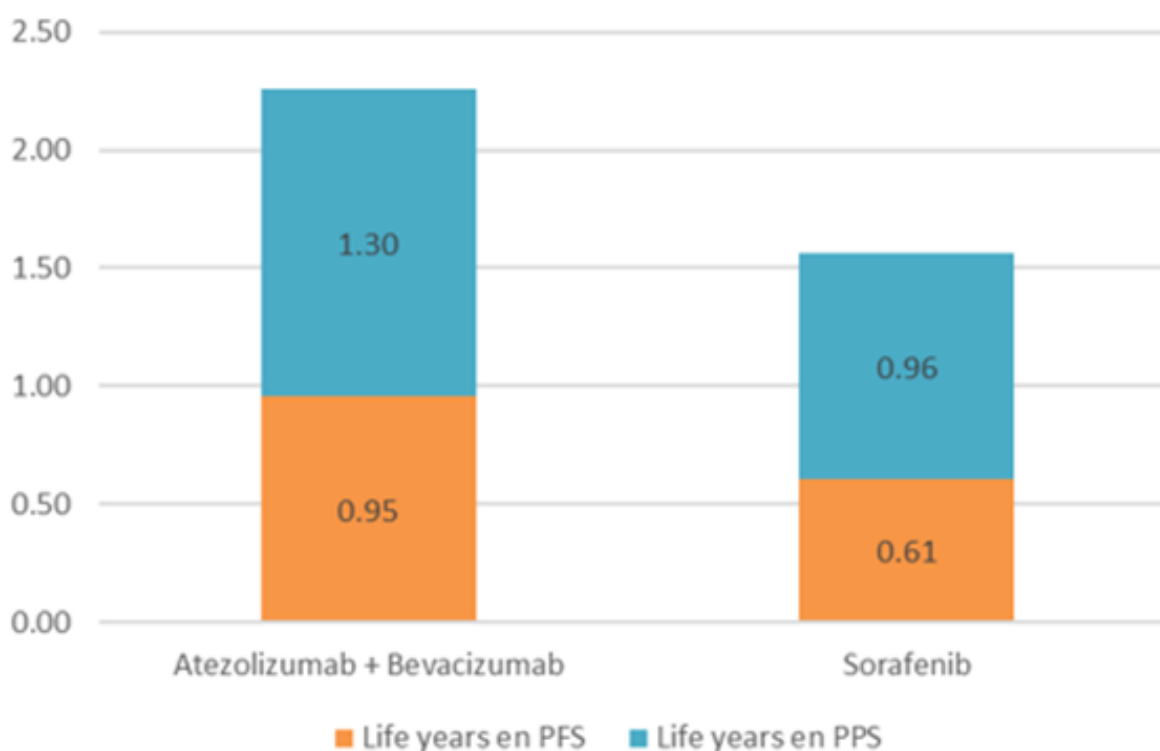


Figure 22. Nombre de QALYs par stratégie thérapeutique/par état de santé – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

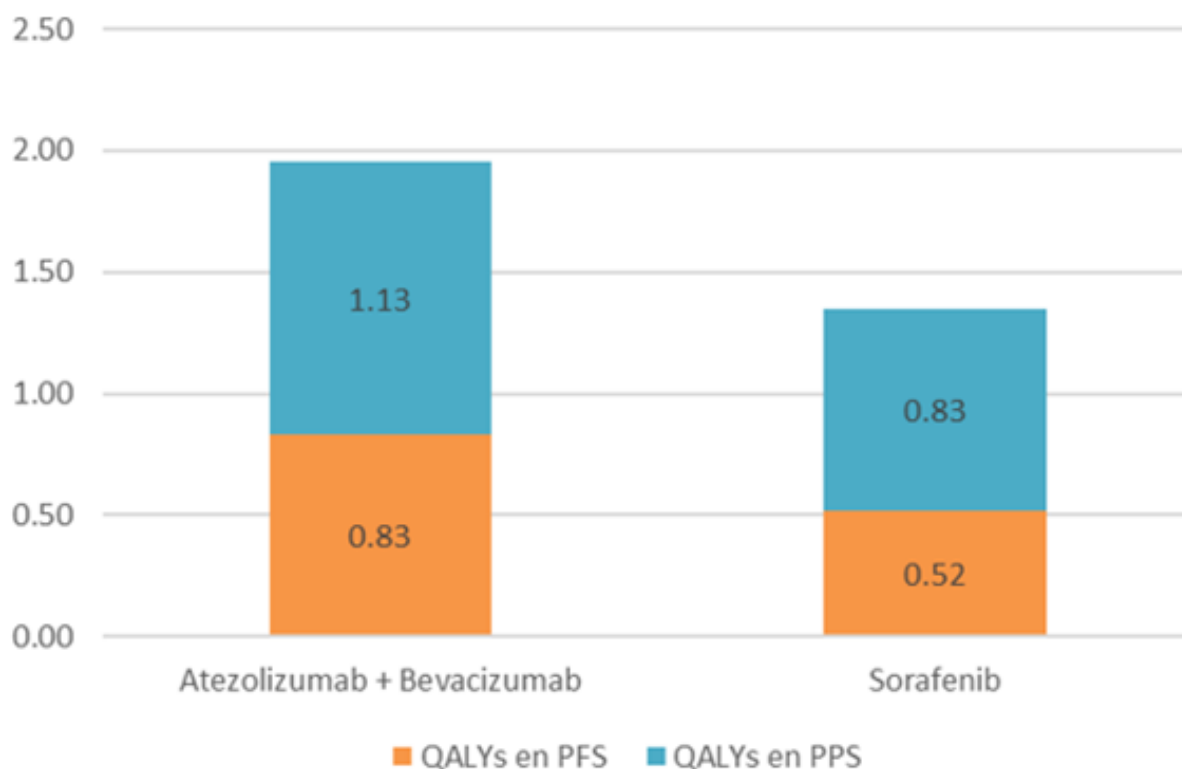


Tableau 54. Coûts totaux par stratégie thérapeutique et par type de coût – selon le gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Comparateur	ATZ+BVA	Sorafenib
Coûts d’acquisition	██████████	██████████
Coûts d’administration	██████████	██████████
Coûts de suivi	██████████	██████████ €
Coûts des événements indésirables	██████████	██████████
Coûts des traitements en post-progression	██████████	██████████
Coûts des soins de fin de vie	██████████	██████████
Coût total	124 837,64 €	37 478,02 €

ATZ+BVA : Atezolizumab+Bevacizumab

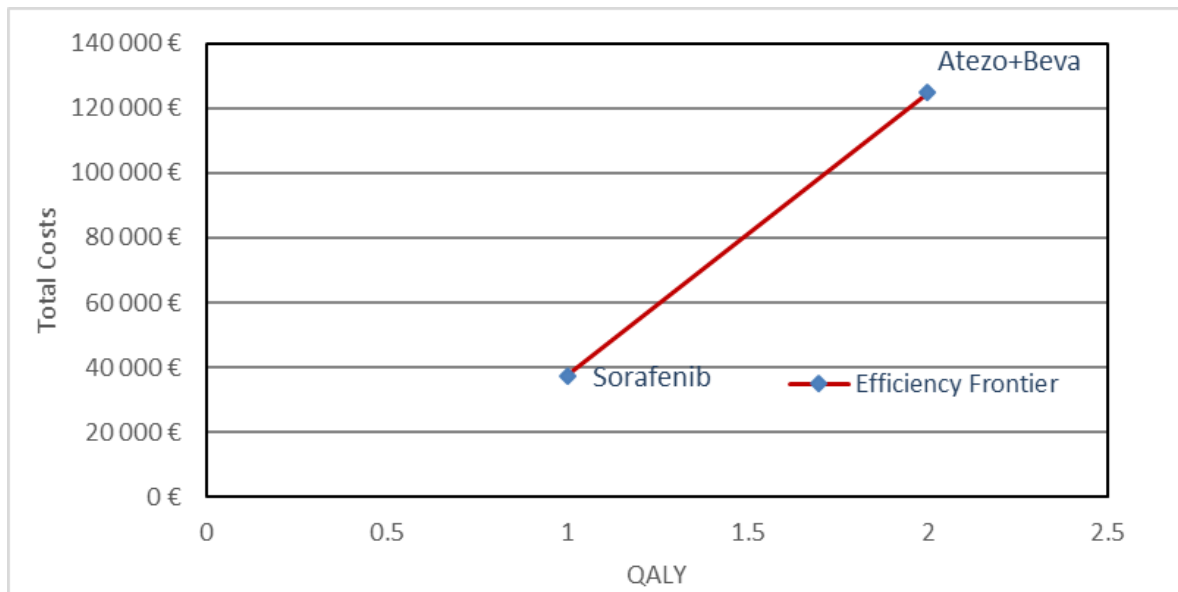
Tableau 55. Résultat de la deuxième analyse de référence - selon le 2ème gel de données d’août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA	Sorafenib
AVGs	2,26	1,57
QALYs	1,95	1,35
Coûts totaux	124 837,64 €	37 478,02 €
Résultats incrémentaux (ATZ+BVA versus sorafenib)		

AVGs incrémentaux	0,69	-
QALYs incrémentaux	0,61	-
Coûts incrémentaux	87 359,62 €	-
RDCR	144 156,21 €/QALY	-

AVGs : années de vie gagnées ; QALY : années de vie ajustées par la qualité de vie ; RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultats

Figure 23. Plan coût-efficacité des stratégies considérées - selon le 2ème gel de données d'août 2020



QALY : Quality Adjusted Life Years (années de vie ajustées sur la qualité de vie)

4.3.2. Analyses en scénario

Tableau 56 Bilan des résultats des analyses en scénario – selon le 2e gel des données en août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Analyse en scénario	RDCR	Variation
Résultats de l'analyse de référence – Cut-off août 2020	144 156,21 €/QALY	-
Utilités provenant du TA551 du NICE (lenvatinib) obtenus à partir des données EQ-5D-3L de l'essai REFLECT	178 102,88 €/QALY	23,55%
Utilités par état de santé (ajustement avec Chevalier 2013)	175 932,91 €/QALY	22,04%
Utilités par état de santé issues de la littérature (Hudgens 2018)	168 864,86 €/QALY	17,14%
Perte de l'efficacité (SG) d'atezolizumab en association avec bévacizumab après 5 ans	160 964,23 €/QALY	11,66%
Hausse du coût d'acquisition de TECENTRIQ de 10%	154 945,85 €/QALY	7,48%
Taux de passage en seconde ligne selon avis d'experts	150 297,06 €/QALY	4,26%
Modèle mixte avec utilisation de l'intégralité de la KM puis distribution exponentielle pour la SG pour les bras ATZ+BVA et sorafenib	148 961,63 €/QALY	3,33%
Modèle mixte avec utilisation de l'intégralité de la KM puis distribution exponentielle de la SG, la SSP et la TTOT pour les bras ATZ+BVA et sorafenib	146 303,16 €/QALY	1,49%
Distribution exponentielle après 10 mois de Kaplan-Meier pour la SSP du bras ATZ+BVA	144 440,83 €/QALY	0,20%
Exclusion de la désutilité associée aux Els	143 534,28 €/QALY	-0,43%
Distribution log-Normal pour la SSP d'ATZ+BVA	143 383,56 €/QALY	-0,54%
Exclusion des coûts liés aux Els	143 262,54 €/QALY	-0,62%
Distribution Gamma pour la TTOT du bras ATZ+BVA	141 837,73 €/QALY	-1,61%
Sorafenib disponible chez les patients ayant progressé avec ATZ+BVA	140 693,54€/QALY	-2,40%
Baisse du coût d'acquisition de TECENTRIQ de 5%	138 761,39 €/QALY	-3,74%

Analyse en scénario	RDCR	Variation
Résultats de l'analyse de référence – Cut-off août 2020	144 156,21 €/QALY	-
Distribution exponentielle après 10 mois de Kaplan-Meier pour les TTOT du bras ATZ+BVA	138 708,71 €/QALY	-3,78%
Distribution exponentielle après 10 mois de Kaplan-Meier pour la SG des deux bras	134 060,73 €/QALY	-7,00%
Distribution log-Normal pour la SG des deux bras de traitement	133 398,68 €/QALY	-7,46%
Résultats de l'analyse complémentaire – Cut-off août 2019	104 077 €/QALY	-27,83%
Utilités par état de santé et temps avant décès (ajustement avec Andrade 2020)	99 126,97 €/QALY	-31,24%

ATZ+BVA : atezolizumab en association à bevacizumab, Els : évènements indésirables, RDCR : ratio décremental coût-résultat, SG : survie globale, SSP : survie sans progression

Analyses sur le prix des traitements

Tableau 57 Résultats des analyses de scénario sur le prix des traitements

Hypothèse	RDCR (Réf = 144 156)	Variation
Prix atezolizumab -10%	133 367 €/QALY	-7%
Prix atezolizumab -15%	127 972 €/QALY	-11%
Prix atezolizumab -40%	100 998 €/QALY	-30%
Prix atezolizumab -90%	47 050 €/QALY	-67%
Prix bevacizumab -40%	124 601 €/QALY	-14%
Prix bevacizumab -50%	119 712 €/QALY	-17%
Prix bevacizumab -70%	109 934 €/QALY	-24%
Prix atezolizumab -25% et prix bevacizumab -25%	104 906 €/QALY	-27%
Prix atezolizumab -60% et prix bevacizumab -60%	50 085 €/QALY	-65%

Prix atezolizumab -75% et prix bevacizumab -75%	26 568 €/QALY	-82%
Prix sorafenib -10%	146 820 €/QALY	+2%
Prix sorafenib -20%	149 485 €/QALY	+4%
Prix sorafenib -30%	152 149 €/QALY	+6%

4.3.3. Analyses paramétriques

4.3.3.1. Analyses déterministes

Tableau 58. Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe des modèles

Paramètres	Valeur dans l'AR	Borne basse	Borne haute	Source / justification
Choix de modélisation				
Actualisation des coûts	2.50%	0%	4.5%	Guide méthodologique
Actualisation des bénéfices	2.50%	0%	4.5%	Guide méthodologique
Traitement post-progression				
Durée de traitement post-progression de sorafenib	4,04	(non fourni par l'industriel)	(non fourni par l'industriel)	IMBrave 150
Evènements indésirables				
Fréquence des évènements indésirables, 2L	Voir Tableau 40 Erreur ! Source du renvoi introuvable.			IMBrave 150 IC calculé sur la base d'une distribution beta
Variables d'utilité				

Désutilités	Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Variation de +/-20% autour de la valeur de référence		En l'absence de données de la littérature et des hypothèses considérées, une variation arbitraire conservatrice de +/-20% a été considérée
Variables de coût				
Coût d'administration d'ATZ+BVA	431,08 €	387,97 €	474,19 €	En l'absence de donnée robuste de l'étude ENC, une variation arbitraire de +/-10% a été considérée
Coût de transport	52,42 €	47,18	57,66	En l'absence de donnée robuste de la littérature, une variation arbitraire de +/-10% a été considérée
Coût des EI : Embolie pulmonaire	4 044,15 €	3 810,83 €	4 277,47 €	Intervalle de confiance basé sur l'ENC
Coût des EI : Hypertension	2 523,26 €	2 372,14 €	2 674,39 €	
Coût des EI : Fissure anale	1 026,76 €	976,34 €	1 077,18 €	
Coût des EI : Diarrhée	765,87 €	716,48 €	815,26 €	
Coût des EI : Dyspepsie	765,87 €	716,48 €	815,26 €	
Coût des EI : Hémorragie gastrointestinale (dont les HGI hautes)	3 837,21 €	3 627,16 €	4 047,26 €	
Coût des EI : Varices œsophagiennes	2 982,13 €	2 822,28 €	3 141,97 €	
Coût des EI : Douleur abdominale	1 091,79 €	1 012,10 €	1 139,12 €	
Coût des EI : Encéphalopathie hépatique	3 821,69 €	3 600,83 €	4 042,55 €	
Coût des EI : Insuffisance hépatique	3 821,69 €	3 600,83 €	4 042,55 €	

Coût des EI : Pancréatite	4 027,94 €	3 794,06 €	4 261,82 €
Coût des EI : Anomalie du bilan hépatique	783,17 €	717,31 €	849,03 €
Coût des EI : Ascites	783,17 €	717,31 €	849,03 €
Coût des EI : Augmentation de la bilirubine sanguine	783,17 €	717,31 €	849,03 €
Coût des EI : Syndrome main-pied	2 179,45 €	1 954,73 €	2 256,31 €
Coût des EI : Hypophosphatémie	2 926,07 €	2 069,75 €	3 090,12 €
Coût des EI : Hyperglycémie	1 104,34 €	927,63 €	1 281,04 €
Coût des EI : Hyperkaliémie	3 152,42 €	2 989,97 €	3 314,86 €
Coût des EI : Hypoglycémie	1 104,34 €	2 989,97 €	3 314,86 €
Coût des EI : Hypokaliémie	1 104,34 €	927,63 €	1 281,04 €
Coût des EI : Hyponatrémie	1 104,34 €	927,63 €	1 281,04 €
Coût des EI : Diminution de l'appétit	3 914,55 €	3 638,45 €	4 190,66 €
Coût des EI : Insuffisance rénale aigue	1 457,82 €	1 012,10 €	1 139,12 €
Coût des EI : Protéinurie	669,02 €	612,45 €	725,58 €
Coût des EI : Diminution du nombre de globules blancs	3 326,37 €	2 878,56 €	3 774,18 €
Coût des EI : Anémie	2 617,96 €	2 426,09 €	2 809,83 €
Coût des EI : Diminution du nombre de plaquettes	4 481,26 €	2 797,11 €	6 165,41 €

Intervalle de confiance basé sur l'ENC

Coût des EI : Thrombocytopénie	4 481,26 €	2 797,11 €	6 165,41 €	
Coût des EI : Pyrexie	2 490,80 €	2 386,50 €	2 595,10 €	
Coût des EI : Réactions liées au site de perfusion	7 876,35 €	7 216,94 €	8 535,76 €	
Coût des EI : Augmentation de l'amylase	671,37 €	598,50 €	744,23 €	
Coût des EI : Distension abdominale	671,63 €	598,50 €	744,23 €	
Coût des EI : Elévation des gamma-GT	671,37 €	598,50 €	744,23 €	
Coût des EI : Asthénie	1 507,53 €	1 398,07 €	1 616,97 €	
Coût des EI : Augmentation des ALAT	1 507,67 €	1 398,07 €	1 616,97 €	
Coût des EI : Augmentation des ASAT	1 507,52 €	1 398,07 €	1 616,97 €	
Coût des EI : Détérioration de l'état physique général	1 507,53 €	1 398,07 €	1 616,97 €	
Coût des EI : Fatigue	1 507,53 €	1 398,07 €	1 616,97 €	
fréquence consultation hépatologue, sorafenib	Tous les 2 mois	Toutes les 7,2 semaines	Toutes les 8,8 semaines	Variation arbitraire de +/- 10%
fréquence consultation hépatologue ATZ+BVA	Toutes les 3 semaines	Toutes les 2,7 semaines	Toutes les 3,3 semaines	
fréquence des examens biologiques, sorafenib	Tous les mois	Toutes les 3,6 semaines	Toutes les 4,4 semaines	
Fréquence examens biologiques ATZ+BVA	Toutes les 3 semaines	Toutes les 2,7 semaines	Toutes les 3,3 semaines	
fréquence actes techniques endoscopie, sorafenib	Tous les 2,5 ans	Tous les 2,25 ans	Tous les 2,75 ans	

fréquence actes techniques endoscopie ATZ+BVA	Tous les 2,5 ans	Tous les 2,25 ans	Tous les 2,75 ans	
fréquence actes techniques scanner, sorafenib	Tous les 10 mois	Tous les 9 mois	Tous les 10 mois	
fréquence actes techniques scanner ATZ+BVA	Tous les 10 mois	Tous les 9 mois	Tous les 10 mois	
Coût des soins de fin de vie	6 357.38 €	6 058.66 €	6 655.31 €	ENC
Durée sous traitement en 2nd ligne, Regorafenib	25,65	23,09	25,02	Variation arbitraire 10%, en l'absence de donnée
Durée sous traitement de 2nd ligne, Cabozantinib	23.84	21.45	26.22	Variation arbitraire 10%, en l'absence de donnée
Traitements de post-progression				
Pourcentage de patients recevant une seconde ligne après ATZ+BVA – 2^e data cut-off	20,54%	16,39%	25,01%	Variation arbitraire 10%, en l'absence de donnée
Pourcentage de patients recevant une seconde ligne après Sorafenib – 2^e data cut-off	44,24%	36,76%	51,85%	Variation arbitraire 10%, en l'absence de donnée
Variable d'utilité				
Utilité à l'état pré progression (3L)	0,7470	0,7336	0,7611	95%CI, (basé sur une distribution Beta IMBrave 150)
Utilité à l'état post-progression (3L)	0,6935	0,6787	0,7088	95%CI, (basé sur une distribution Beta IMBrave 150)
Utilité à l'état pré progression (5L)	0,8933	0,8842	0,9030	95%CI, (basé sur une distribution Beta IMBrave 150)
Utilité à l'état post-progression (5L)	0,8634	0,8534	0,8738	95%CI, (basé sur une distribution Beta IMBrave 150)

Utilité ≤ 5 semaines avant le décès (3L)	0,3923	0.34959	0.43637	95%CI, (basé sur une distribution Beta IMBrave 150)
Utilité ≤ 5 semaines avant le décès (5L)	0,6109	0.57870	0.64372	95%CI, (basé sur une distribution Beta IMBrave 150)
Evènements indésirables				
Fréquence des évènements indésirables, 1L	Voir Tableau 17			IMBrave 150 IC calculé sur la base d'une distribution beta
Traitements post-progression				
Pourcentage de patients recevant une seconde ligne après ATZ+BVA – 1er data cut-off	35,71%	30,68%	40,91%	Variation arbitraire 10%, en l'absence de donnée
Pourcentage de patients recevant une seconde ligne après Sorafenib – 1er data cut-off	52,12%	44,51%	59,69%	Variation arbitraire 10%, en l'absence de donnée
Variables de coûts				
Augmentation de la bilirubine conjuguée	783,17 €	717,31 €	849,03 €	Intervalle de confiance basé sur l'ENC
Augmentation des phosphatases alcalines	671,37 €	598,50 €	744,23 €	
Augmentation de la pression artérielle	1 147,57 €	951,05 €	1 347,16 €	
Cellulite infectieuse	3 208,33 €	3 043,38 €	3 373,27 €	
Cholangite	3 435,56 €	3 249,31 €	3 621,80 €	
Etat confusionnel	2 187,25 €	2 083,54 €	2 290,95 €	
Dyspnée	1 436,49 €	1 360,41 €	1 512,57 €	

Augmentation du nombre de lymphocytes	3 326,37 €	2 878,56 €	3 774,18 €
Pneumonie	4 105,03 €	3 927,41 €	4 283,38 €
Sepsis	6 895,66 €	6 453,16 €	7 338,16 €

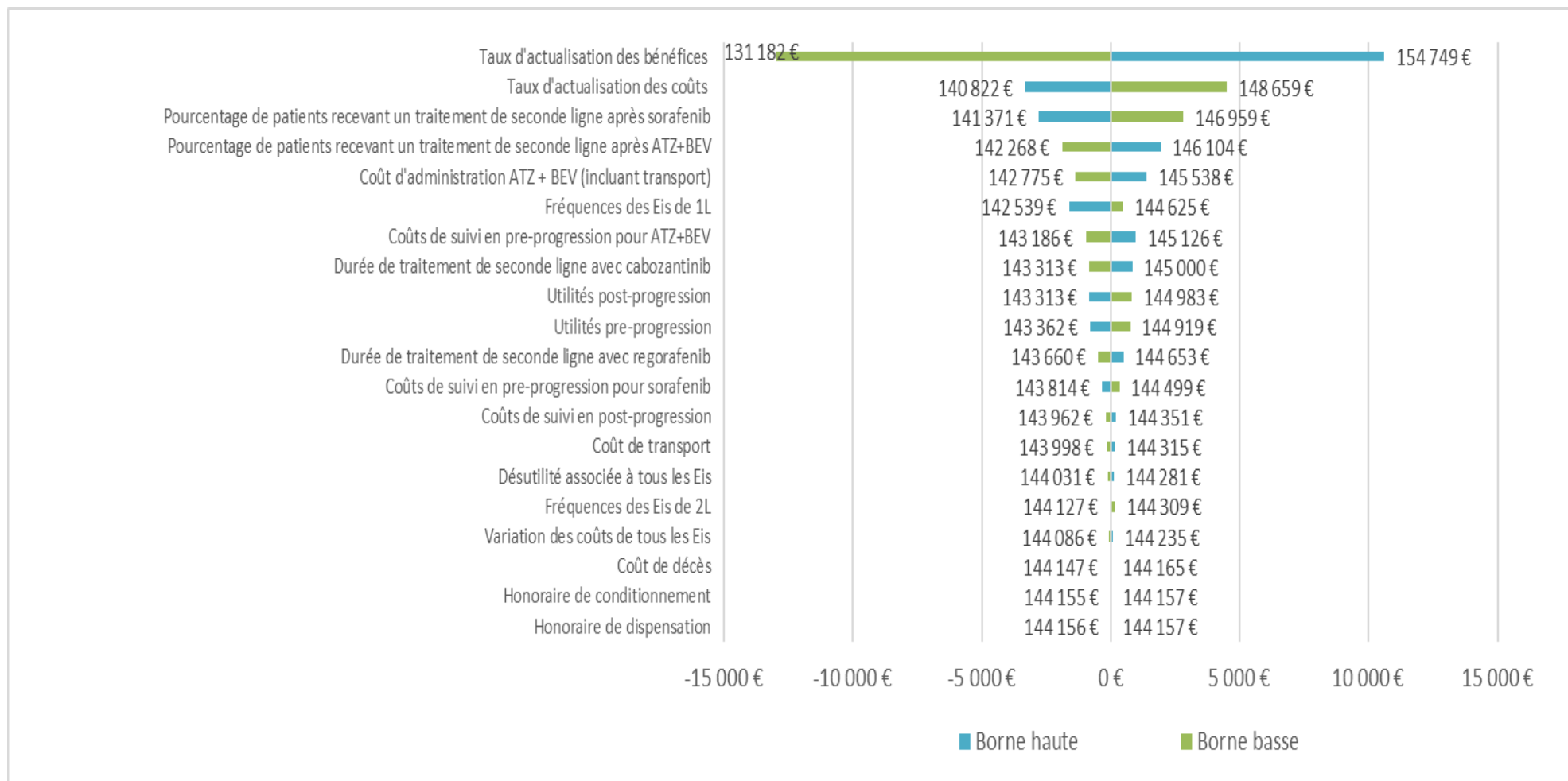
ALAT : alanine amino-transférase, AR : analyse de référence ; ASAT : aspartate amino-transférase, ATZ+BVA : atezolizumab+bevacizumab , EI : effet indésirables, ENC : Etude Nationale des Coûts, IC : intervalle de confiance, L : ligne.

Tableau 59 Analyse de sensibilité déterministe – analyse avec les résultats du 2^e cut-off d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Paramètres	Valeur basse	Valeur haute	Variation
Taux d'actualisation des bénéfiques	131 182,22 €	154 749,10 €	23 566,88 €
Taux d'actualisation des coûts	148 658,95 €	140 821,91 €	7 837,03 €
Pourcentage de patients recevant un traitement de seconde ligne après sorafenib	146 959,39 €	141 370,97 €	5 588,42 €
Pourcentage de patients recevant un traitement de seconde ligne après ATZ+BVA	142 268,42 €	146 104,44 €	3 836,02 €
Coût d'administration ATZ + BVA (incluant transport)	142 774,51 €	145 537,91 €	2 763,40 €
Fréquences des Eis de 1L	144 625,36 €	142 538,97 €	2 086,39 €
Coûts de suivi en pre-progression pour ATZ+BVA	143 186,46 €	145 125,97 €	1 939,51 €
Durée de traitement de seconde ligne avec cabozantinib	143 312,81 €	144 999,61 €	1 686,80 €
Utilités post-progression	144 982,71 €	143 313,11 €	1 669,60 €
Utilités pre-progression	144 919,17 €	143 362,21 €	1 556,95 €
Durée de traitement de seconde ligne avec regorafenib	143 659,64 €	144 652,78 €	993,14 €
Coûts de suivi en pre-progression pour sorafenib	144 498,90 €	143 813,52 €	685,38 €
Coûts de suivi en post-progression	143 961,72 €	144 350,70 €	388,98 €
Coût de transport	143 997,76 €	144 314,66 €	316,90 €

Désutilité associée à tous les Eis	144 031,40 €	144 281,24 €	249,85 €
Fréquences des Eis de 2L	144 309,48 €	144 126,69 €	182,79 €
Variation des coûts de tous les Eis	144 085,85 €	144 234,78 €	148,93 €
Coût de décès	144 165,26 €	144 147,19 €	18,07 €
Honoraire de conditionnement	144 157,34 €	144 155,08 €	2,26 €
Honoraire de dispensation	144 156,78 €	144 155,65 €	1,13 €

Figure 24 Diagramme de tornado de l'analyse de sensibilité déterministe [Source : Dossier industriel, mars 2021]



4.3.3.2. Analyses probabilistes

Tableau 60. Distribution de probabilité et leur justification pour chacune des variables intégrées dans le modèle tenant compte des données du 2ème data cut-off [Source : Dossier industriel, mars 2021]

Paramètres	Statistiques descriptives	Loi de probabilité	Paramètres	Source / justification
Données de survie				
Distribution exponentielle, courbe de survie global, modèle dépendant	ATZ+BVA Médiane = 20,01 mois Sorafenib Médiane = 13,57 mois	Loi multinormale (décomposition de Cholesky)	ATZ+BVA Matrice triangulaire T=0,1607 Matrice Z = -0,6554 Mu+Tz=3,33 Sorafenib Matrice triangulaire T=0,1607 Matrice Z = -0,6554 Mu+Tz=3,33	La distribution multinormale a été choisie pour tenir compte de la corrélation entre les paramètres de la loi exponentielle utilisée pour estimer les données de survie dans le modèle. Cette distribution multinormale a été spécifiée en ayant recours à une décomposition de Cholesky
Distribution exponentielle, courbe de survie sans progression, modèle indépendant	ATZ+BVA Médiane = 8,05 mois Sorafenib Médiane = 5,06 mois	Loi multinormale (décomposition de Cholesky)	ATZ+BVA Matrice triangulaire T=0,1240 Matrice Z = -1,4186 Mu+Tz=2,7665 Sorafenib Matrice triangulaire T=0,0,0958 Matrice Z = -0,7271 Mu+Tz=1,7791	La distribution multinormale a été choisie pour tenir compte de la corrélation entre les paramètres de la loi exponentielle utilisée pour estimer les données de survie dans le modèle. Cette distribution multinormale a été spécifiée en ayant recours à une décomposition de Cholesky

Distribution exponentielle, temps jusqu'à arrêt du traitement, modèle indépendant	ATZ Médiane = 8,74 mois BVA Médiane = 8,05 mois Sorafenib Médiane = 3,45 mois	Loi multinormale (décomposition de Cholesky)	ATZ Matrice triangulaire T=0,0739 Matrice Z = -0,6568 Mu+Tz=2,5585 BVA Matrice triangulaire T=0,0722 Matrice Z = -0,3986 Mu+Tz=2,3983 Sorafenib Matrice triangulaire T=0,0870 Matrice Z = -1,5192 Mu+Tz=1,4553	La distribution multinormale a été choisie pour tenir compte de la corrélation entre les paramètres de la loi exponentielle utilisée pour estimer les données de survie dans le modèle. Cette distribution multinormale a été spécifiée en ayant recours à une décomposition de Cholesky
Utilité				
Utilité à l'état pré progression - données du 1er data cut (valeur utilisée dans l'analyse de référence primaire)	Moy : 0,8957 Se : 0,00794	Beta	Alpha : 1325 Beta : 154	Distribution Beta de manière à simuler des valeurs entre 0 et 1. Paramètres basés sur les résultats de l'étude IMBrave 150
Utilité à l'état post-progression - données du 1er data cut (valeur utilisée dans l'analyse de référence primaire)	Moy : 0,8647 Se : 0,00766	Beta	Alpha : 1721 Beta : 269	Distribution Beta de manière à simuler des valeurs entre 0 et 1. Paramètres basés sur les résultats de l'étude IMBrave 150
Utilité à l'état de pré progression – données du 2ème data cut (valeur	Moy : 0,8933 Se : 0,0059	Beta	Alpha : 2 481 Beta : 296	Distribution Beta de manière à simuler des valeurs entre 0 et 1.

utilisée dans l'analyse de référence secondaire)				Paramètres basés sur les résultats de l'étude IMBrave 150
Utilité à l'état de post progression – données du 2ème data cut (valeur utilisée dans l'analyse de référence secondaire	Moy : 0,8634 Se : 0,0064	Beta	Alpha : 2 496 Beta : 395	Distribution Beta de manière à simuler des valeurs entre 0 et 1. Paramètres basés sur les résultats de l'étude IMBrave 150
Désutilités	Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Distribution Uniforme Variation de +/-20% autour de la valeur de référence		En l'absence de données de la littérature et des hypothèses considérées, une variation arbitraire conservatrice de +/-20% a été considérée, sur la base d'une distribution uniforme
Variables de coût				
Coût d'administration d'ATZ+BVA	Moy : 431,08 €	Distribution Gamma	Alpha : 387,97 € Beta : 474,19 €	En l'absence de donnée robuste de l'étude ENC, une variation arbitraire de +/-10% a été considérée
Coût de transport	Moy : 52,42 €	Distribution Gamma	Alpha : 47,18 € Beta : 57,66 €	En l'absence de donnée robuste de la littérature, une variation arbitraire de +/-10% a été considérée
Coût des EI : Embolie pulmonaire	Moy = 4 004,15€ ; Se=119,04	Distribution Gamma	alpha = 1 154,11 ; Beta = 3,50	Distribution Gamma de manière à simuler des valeurs positives, paramètres basés sur l'intervalle reporté dans l'ENC
Coût des EI : Hypertension	Moy = 2 523,26€ ; Se=77,10	Distribution Gamma	alpha = 1 070,89 ; Beta = 2,36	
Coût des EI : Fissure anale	Moy = 1 026,76€ ; Se=25,72	Distribution Gamma	alpha = 1 593,13 ; Beta = 0,64	

Coût des EI : Diarrhée	Moy = 765,87€ ; Se= 25,20	Distribution Gamma	alpha = 923,75 ; Beta = 0,83
Coût des EI : Dyspepsie	Moy = 765,87€ ; Se= 25,20	Distribution Gamma	alpha = 923,75 ; Beta = 0,83
Coût des EI : Hémorragie gastrointestinale (dont les HGI hautes)	Moy = 3 837,21€ ; Se=107,17	Distribution Gamma	alpha = 1 281,99 ; Beta = 2,99
Coût des EI : Varices œsophagiennes	Moy = 2 982,13€ ; Se=81,55	Distribution Gamma	alpha = 1 337,12 ; Beta = 2,23
Coût des EI : Douleur abdominale	Moy = 1 091,79€ ; Se=32,40	Distribution Gamma	alpha = 1 135,37 ; Beta = 0,96
Coût des EI : Encéphalopathie hépatique	Moy = 3 821,69€ ; Se=112,68	Distribution Gamma	alpha = 1 150,21 ; Beta = 3,32
Coût des EI : Insuffisance hépatique	Moy = 3 821,69€ ; Se=112,68	Distribution Gamma	alpha = 1 150,21 ; Beta = 3,32
Coût des EI : Pancréatite	Moy = 4 027,94€ ; Se=119,33	Distribution Gamma	alpha = 1 139,41 ; Beta = 3,54
Coût des EI : Anomalie du bilan hépatique	Moy = 783,17€ ; Se=33,60	Distribution Gamma	alpha = 543,21 ; Beta = 1,44
Coût des EI : Ascites	Moy = 783,17€ ; Se=33,60	Distribution Gamma	alpha = 543,21 ; Beta = 1,44
Coût des EI : Augmentation de la bilirubine sanguine	Moy = 783,17€ ; Se=33,60	Distribution Gamma	alpha = 543,21 ; Beta = 0,39
Coût des EI : Syndrome main-pied	Moy = 2 179,45€ ; Se=76,94	Distribution Gamma	alpha = 802,47 ; Beta = 2,72

Coût des EI : Rash cutané	Moy = 1 062,42€ ; Se=55,43	Distribution Gamma	alpha = 1 329,87 ; Beta = 0,8
Coût des EI : Hypophosphatémie	Moy = 2 926,07€ ; Se=260,30	Distribution Gamma	alpha = 125,36 ; Beta = 23,16
Coût des EI : Hyperglycémie	Moy = 1 104,34€ ; Se=90,15	Distribution Gamma	alpha = 150,04 ; Beta = 7,36
Coût des EI : Hyperkaliémie	Moy = 3 152,42€ ; Se=82,88	Distribution Gamma	alpha = 1446,64 ; Beta = 2,18
Coût des EI : Hypoglycémie	Moy = 1 104,34€ ; Se=82,88	Distribution Gamma	alpha = 177,53 ; Beta = 6,22
Coût des EI : Hypokaliémie	Moy = 1 104,34€ ; Se=90,15	Distribution Gamma	alpha = 150,04 ; Beta = 7,36
Coût des EI : Hyponatrémie	Moy = 1 104,34€ ; Se=90,15	Distribution Gamma	alpha = 150,04 ; Beta = 7,36
Coût des EI : Diminution de l'appétit	Moy = 3 914,55€ ; Se=140,87	Distribution Gamma	alpha = 772,18 ; Beta = 5,07
Coût des EI : Insuffisance rénale aiguë	Moy = 1 457,82€ ; Se=- 32,40	Distribution Gamma	alpha = 2 024,28 ; Beta = 0,72
Coût des EI : Protéinurie	Moy = 669,02€ ; Se=28,86	Distribution Gamma	alpha = 537,35 ; Beta = 1,25
Coût des EI : Diminution du nombre de globules blancs	Moy = 3 326,37€ ; Se=228,47	Distribution Gamma	alpha = 211,96 ; Beta = 15,69

Coût des EI : Diminution du nombre de neutrophiles	Moy = 3 326,37€ Se=228,47	Distribution Gamma	alpha = 211,96 ; Beta = 15,69
Coût des EI : Anémie	Moy = 2 617,96€ ; Se=97,89	Distribution Gamma	alpha = 715,17 ; Beta = 3,66
Coût des EI : Diminution du nombre de plaquettes	Moy = 4 481,26€ ; Se=859,26	Distribution Gamma	alpha = 27,20 ; Beta = 164,76
Coût des EI : Thrombocytopénie	Moy = 4 481,26€; Se= 859,26	Distribution Gamma	alpha = 27,20; Beta = 164,76
Coût des EI : Pyrexie	Moy = 2 490,80€ ; Se=53,21	Distribution Gamma	alpha = 2 190,81 ; Beta = 1,14
Coût des EI : Réactions liées au site de perfusion	Moy = 1 519,60€ ; Se=77,53	Distribution Gamma	alpha = 384,15 ; Beta = 3,96
Coût des EI : Augmentation de l'amylase	Moy = 671,37€ ; Se=37,18	Distribution Gamma	alpha = 326,13 ; Beta = 2,06
Coût des EI : Distension abdominale	Moy = 671,63€ ; Se=37,18	Distribution Gamma	alpha = 326,38 ; Beta = 0,57
Coût des EI : Elévation des gamma-GT	Moy = 671,37€ ; Se=37,18	Distribution Gamma	alpha = 326,13 ; Beta = 2,06
Coût des EI : Asthénie	Moy = 1 507,53€ ; Se=55,84	Distribution Gamma	alpha = 728,79 ; Beta = 2,07
Coût des EI : Augmentation des ALAT	Moy = 1 507,53€; Se=55,84	Distribution Gamma	alpha = 728,93 ; Beta = 2,07

Coût des EI : Augmentation des ASAT	Moy = 1 507,53€; Se=55,84	Distribution Gamma	alpha = 728,93 ; Beta = 2,07	
Coût des EI : Détérioration de l'état physique général	Moy = 1 507,53€; Se=55,84	Distribution Gamma	alpha = 728,93 ; Beta = 2,07	
Coût des EI : Fatigue	Moy = 1 507,53€; Se=55,84	Distribution Gamma	alpha = 728,93 ; Beta = 2,07	
coûts des soins de fin de vie	Moy = 6 357,38 € 95%CI (6 058,66€ ; 6 655,31€)	Distribution Gamma	Alpha = 1 744,6 Beta = 3,64	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives. Données provenant de l'ENC
Coût de suivi, ATZ + BVA	Moy = 59,00 € 95%CI (53,10€ ; 64,90€)	Distribution Gamma	Alpha = 384,15 Beta = 0,15	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives.
Coût de suivi, Sorafenib	Moy = 32,88 € 95%CI (29,59€ ; 36,17€)	Distribution Gamma	Alpha = 384,15 Beta = 0,09	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives.
Coût de suivi post progression	Moy = 32,88 € 95%CI (29,59€ ; 36,17€)	Distribution Gamma	Alpha = 384,15 Beta = 0,09	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives.
Coût des traitements post ATZ+BVA - données du 1er data cut (valeur utilisée dans l'analyse de référence primaire)	Moy = 4 605,65 € Se=237,28 €	Distribution Gamma	Alpha = 384,15 Beta = 12,11	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives.
Coût des traitements post Sorafenib - données du 1er data cut (valeur utilisée dans l'analyse de référence primaire)	Moy = 10 019,41 € Se = 511,20 €	Distribution Gamma	Alpha = 384,15 Beta = 26,08	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives.

Coût des traitements post ATZ+BVA – données du 2ème data cut (valeur utilisée dans l’analyse de référence secondaire)	Moy = 8 088,08 € Se=412,66 €	Distribution Gamma	Alpha = 384,15 Beta = 21,05	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives.
Coût des traitements post Sorafenib – données du 2ème data cut (valeur utilisée dans l’analyse de référence secondaire)	Moy = 11 803,69 € Se = 602,24 €	Distribution Gamma	Alpha = 384,15 Beta = 30,73	Distribution Gamma, de manière à simuler les valeurs positives.
Evènements indésirables				
Fréquence des évènements indésirables, 1L	Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Distributions Beta	Paramètres Définis en fonction du nombre d'évènements et de l'exposition	Simulation d'une probabilité à partir d'une loi Beta, à partir des données d'IMbrave 150
Fréquence des évènements indésirables, 2L	Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Distributions Beta	Paramètres Définis en fonction du nombre d'évènements et de l'exposition	Simulation d'une probabilité à partir d'une loi Beta à partir des données d'IMbrave 150
Distribution de probabilité et justification des variables spécifiques au modèle tenant compte des données du 2ème data cut-off d'IMbrave 150				
Variables de coûts				
Augmentation de la bilirubine conjuguée	Moy = 783,17€ ; Se=8,57	Distribution Gamma	alpha = 543,21 ; Beta = 1,44	Distribution Gamma de manière à simuler des valeurs positives, paramètres basés sur l'intervalle reporté dans l'ENC
Augmentation des phosphatases alcalines	Moy = 673,37€ ; Se=9,48	Distribution Gamma	alpha = 326,12 ; Beta = 2,06	
Augmentation de la pression artérielle	Moy = 1147,57€ ; Se=25,78	Distribution Gamma	alpha = 128,97 ; Beta = 8,90	

Cellulite infectieuse	Moy = 3208,33€ ; Se=21,47	Distribution Gamma	alpha = 1453,37 ; Beta = 2,21
Cholangite	Moy = 3435,56€ ; Se=24,24	Distribution Gamma	alpha = 1307,14 ; Beta = 2,63
Etat confusionnel	Moy = 2187,25€ ; Se=13,50	Distribution Gamma	alpha = 1708,81 ; Beta = 1,28
Dyspnée	Moy = 1436,49€ ; Se=9,90	Distribution Gamma	alpha = 1369,49 ; Beta = 1,05
Diminution du nombre de lymphocytes	Moy = 3326,37€ ; Se=58,29	Distribution Gamma	alpha = 211,96 ; Beta = 15,69
Pneumonie	Moy = 4105,03€ ; Se=23,17	Distribution Gamma	alpha = 2043,44 ; Beta = 2,01
Sepsis	Moy = 6895,66€ ; Se=57,60	Distribution Gamma	alpha = 932,87 ; Beta = 7,39

SSP : survie sans progression, SPP : survie post-progression ; 1L : première ligne ; 2L : seconde ligne

Tableau 61. Résultats de l'analyse probabiliste - selon le 2ème gel de données en août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA	Sorafenib
AVGs	2,26	1,58
QALYs	1,96	1,36
Coûts totaux	124 638,74 €	36 799,79 €
Résultats incrémentaux (ATZ+BVA versus sorafenib)		
AVGs incrémentaux	0,69	-
QALYs incrémentaux, 95% CrI	0,60	-
Coût incrémental	87 838,95 €	-
RDCR	146 573,69 €/QALY	-

AVG : années de vie gagnées ; QALY : années de vie ajustées par la qualité de vie ; RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultats

Figure 25. Nuage de points SORA vs. ATZ+BVA après 1 000 itérations probabilistes - selon le 2ème gel de données en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]

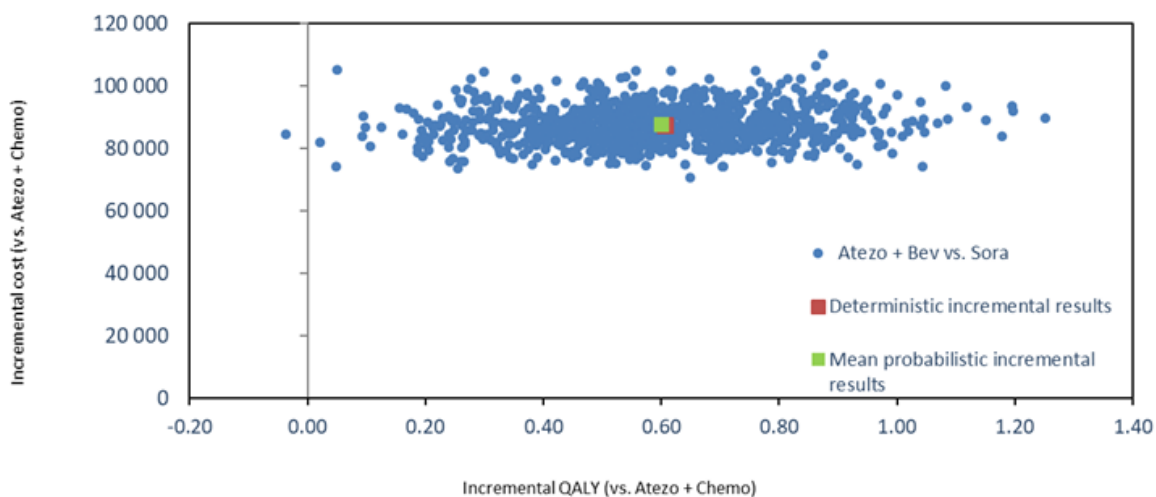


Figure 26. Courbe d'acceptabilité obtenue après 1 000 itérations probabilistes - selon le 2ème gel de données en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]

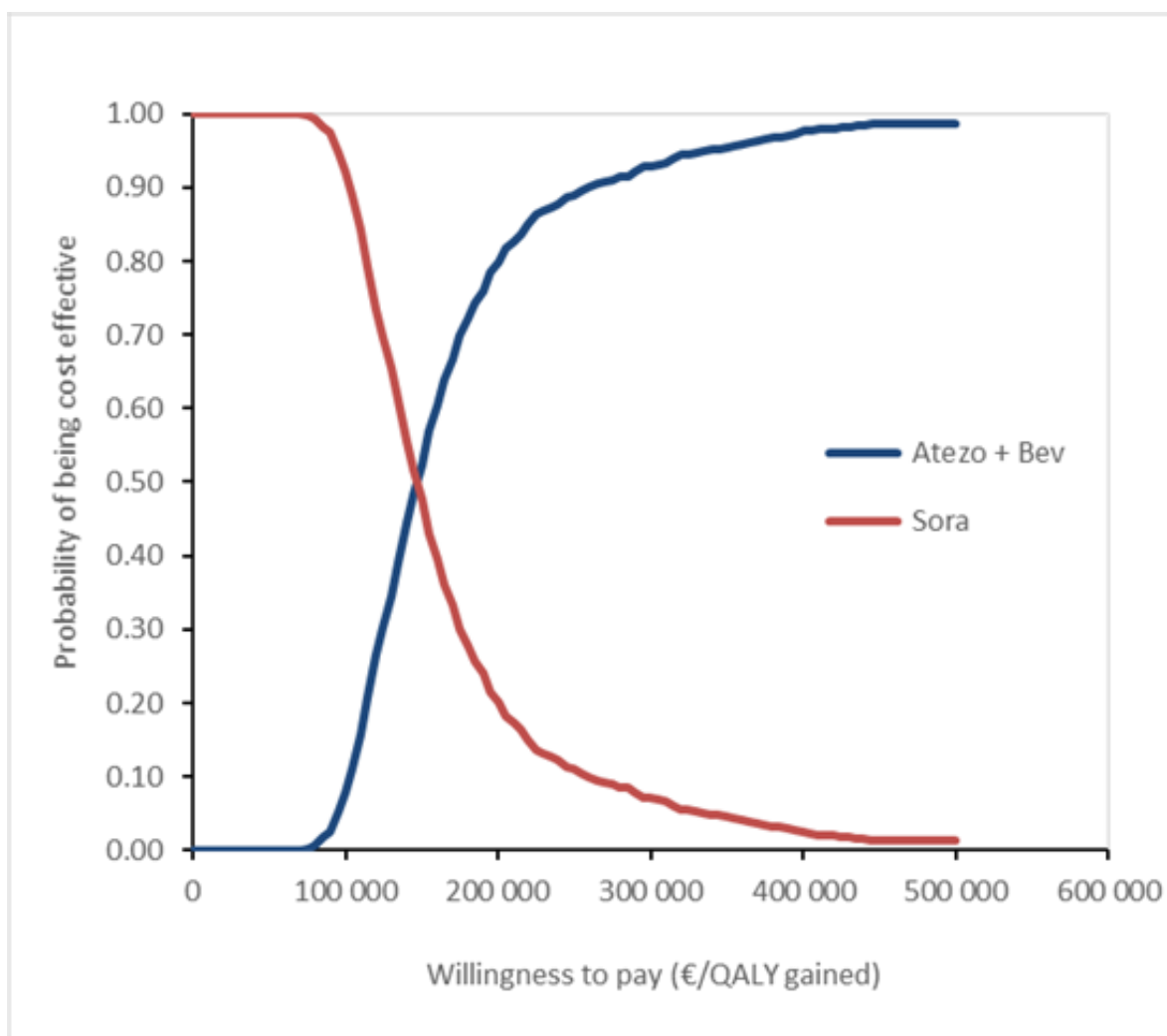


Tableau 62. Probabilités pour ATZ+BVA d'être coût-efficace – selon le 2ème gel de données en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]

Disposition à payer	Probabilité d'être coût-efficace
100 000€	9%
150 000€	52%
200 000€	80%
250 000€	89%
300 000€	93%
350 000€	96%
400 000€	98%

ATZ : atezolizumab ; BVA : bevacizumab

4.3.4. Analyses exploratoires

4.3.4.1. Méthode de Guyot

Présentation d'une analyse exploratoire utilisant la méthode de Guyot pour l'extrapolation de la survie globale des patients de l'essai IMbrave150.

Cette analyse n'est disponible qu'avec les données du 1^{er} cut-off d'août 2019.

Note de l'industriel : « La méthode de Guyot est une méthode statistique bayésienne, où les estimations des paramètres des distributions de survie (exponentielle, Gompertz, gamma, log-normale, log-logistique, Weibull) sont effectuées dans un cadre bayésien permettant de prendre en compte les données de vie réelle via plusieurs hypothèses. Afin d'enrichir et d'affiner l'extrapolation des courbes de survie pour les données issues de l'essai IMbrave 150, la méthode statistique de Guyot est utilisée. Celle-ci permet l'inclusion des données en vie réelle externes dans l'estimation des paramètres propres aux distributions »

Tableau 63. Analyse exploratoire : utilisation de la méthode de Guyot avec distribution Weibull (Source : ATHENOR - cut-off à 10 mois) [Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA	sorafenib
AVGs (année de vie)	2,62	1,53
QALYs (année de vie ajustées par la qualité de vie)	2,26	1,30
Coûts totaux	119 024,16 €	35 777,25 €
Résultats incrémentaux (ATZ+BVA versus sorafenib)		
AVGs incrémentaux	1,09	-
QALYs incrémentaux	0,96	-
Coûts incrémentaux	83 246,91 €	-
RDCR	86 932,53 €/QALY	-
Variation par rapport à l'analyse au 1 ^{er} cut-off d'août 2019 (%)	-16,47%	-

AVG= années de vie gagnées ; QALY = années de vie ajustées par la qualité de vie ; RDCR = Ratio Différentiel Coût Résultat ; Note : les valeurs du tableau sont présentées à l'arrondi

Tableau 64. Analyse exploratoire : modèle indépendant avec distribution Exponentielle pour la SG de Sorafenib et application du HR pour extrapoler la SG du bras ATZ+BVA - Données du 1^{er} cut-off d'août 2019 [Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA	sorafenib
AVGs (année de vie)	2,55	1,52
QALYs (année de vie ajustées par la qualité de vie)	2,20	1,30
Coûts totaux	118 926,53 €	35 770,70 €
Résultats incrémentaux (ATZ+BVA versus sorafenib)		
AVGs incrémentaux	1,03	-
QALYs incrémentaux	0,90	-
Coûts incrémentaux	83 155,83 €	-
RDCR	92 349,60 €/QALY	-

Variation par rapport à l'analyse au 1er cut-off d'août 2019 (%)

-11,27%

-

AVG= années de vie gagnées ; QALY = années de vie ajustées par la qualité de vie ; RDCR = Ratio Différentiel Coût Résultat ; Note : les valeurs du tableau sont présentées à l'arrondi

4.3.4.2. Valorisation des coûts via une approche macroscopique

Estimation des coûts via l'approche macroscopique utilisant les données d'ATHENOR (étude en vie réelle).

Cette analyse n'est disponible qu'avec les données du 1er cut-off d'août 2019.

Tableau 65. Analyse exploratoire : montants mensuels moyens pour les patients traités par sorafenib

Poste de coûts	Description	Montants
PHARMACIE	INCLUT SORAFENIB + AUTRE PHARMACIE	3795,60 €
AUTRES SOINS DE VILLE	INCLUT LES ITEMS en dessous	556,90 €
HONORAIRES MEDICAUX	Inclut tous les items présentés en dessous	171,60 €
Consultations médicales		30,60 €
Visites médicales		13,40 €
Actes techniques		62,50 €
Forfaits techniques		8,70 €
Autres honoraires médicaux		5,60 €
Consultations externes hospitalières		50,80 €
BIOLOGIE		87,10 €
LPP		138,80 €
TRANSPORTS		155,50 €
AUTRES		3,90 €
HOSPITALISATION pour CHC		1,139,80 €
TOTAL		5,492,30 €

LPP : Liste des Produits et Prestations

Tableau 66. Montants mensuels moyens pour les patients traités par ATZ+BVA

Poste de coûts	Description	Montants
PHARMACIE	INCLUT coût d'acquisition de ATZ+BVA + coût d'administration	██████████
AUTRES SOINS DE VILLE	INCLUT LES ITEMS en dessous	786,40 €
HONORAIRES MEDICAUX	Inclus tous les items présentés en dessous	362,04 €
Consultations médicales	Toutes les 3sem pour ATZ+BVA (avis expert)	88,64 €
Visites médicales	Toutes les 3sem pour ATZ+BVA (avis expert)	38,82 €
Actes techniques		62,50 €
Forfaits techniques		8,70 €
Autres honoraires médicaux	Toutes les 3sem pour ATZ+BVA (avis expert)	16,22 €

Consultations externes hôpita- lières	Toutes les 3sem pour ATZ+BVA (avis expert)	147,16 €
BIOLOGIE	Toutes les 3sem pour ATZ+BVA (avis expert)	126,16 €
LPP		138,80 €
TRANSPORTS		450,66 €
AUTRES		3,90 €
HOSPITALISATION pour CHC		1139,80 €
TOTAL		██████████

ATZ+BVA : TECENTRIQ en association au bevacizumab, BVA : bevacizumab ; sem : semaines

Note de l'industriel : « A ces coûts totaux mensuels moyens doivent s'ajouter les coûts liés aux EIs, aux soins de fin de vie ainsi que les coûts post-progression initialement estimés via la méthode classique de micro-costing [...]. En effet, il est fait l'hypothèse que le poste de coût « hospitalisation pour CHC » ne prend pas en compte les complications liées à la tolérance aux stratégies thérapeutiques ni aux soins de fin de vie. Ces montants sont donc testés en analyse de scénario afin d'explorer l'incertitude autour de l'approche classique de micro-costing réalisée en analyse de référence »

Tableau 67. Coûts estimés sur l'approche macroscopique utilisant les données en vie réelle de l'étude ATHENOR. Données du 1^{er} cut-off d'août 2019 [Dossier industriel, mars 2021]

	ATZ+BVA	sorafenib
AVGs	2,43	1,52
QALYs	2,10	1,30
Coûts totaux	155 195,08 €	46 477,09 €
Résultats incrémentaux		
AVGs incrémentaux	0,91	
QALYs incrémentaux	0,80	
Coût incrémental	108 717,99 €	
RDCR	136 368,50 €/QALY	
Variation observée par rapport à l'analyse du 1^{er} cut-off d'août 2019	31,03%	

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Modèle d'impact budgétaire

Tableau 68. Stratégies thérapeutiques prises en compte dans l'analyse d'impact budgétaire [Dossier industriel, mars 2021]

	Indications	Mode d'action	Posologie
Traitements de 1ère ligne			
Atezolizumab (TECENTRIQ)	Patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résécable avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements	Anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 de 1ère ligne ¹ et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale	1 200 mg toutes les 3 semaines
Bevacizumab (AVASTIN)		Anticorps anti-VEGF	15 mg/kg toutes les 3 semaines
Sorafenib (NEXAVAR)	CHC chez les patients de bon pronostic ayant une cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A et non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements	Inhibiteur des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β)	400 mg 2 fois par jour
Traitements pris en compte dans le modèle pour la période post-progression			
Regorafenib (STIVARGA)	Patients atteints d'un CHC qui ont été traités antérieurement par sorafenib	Inhibiteur des protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le microenvironnement tumoral (PDGFR, FGFR)	160 mg une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause
Cabozantinib (CABOMETYX)	Traitement des patients adultes atteints d'un CHC qui ont été traités antérieurement par sorafénib.	Inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial). De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases, notamment le récepteur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER,	60 mg une fois par jour

le récepteur du facteur des cellules souches (KIT), TRKB, la tyrosine kinase analogue à Fms-3 (FLT3) et TIE-2.

CHC : carcinome hépatocellulaire, NA : non applicable, VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor *par rapport à TECENTRIQ en association au bevacizumab

5.2. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 69 Coûts totaux et impact budgétaire relatif à l'extension d'indication de l'atezolizumab – selon les données du 2ème data cut off d'IMbrave 150 en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]

Traitement	Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total	%
Scénario SANS – coûts totaux						
SORA	Coûts d'acquisition 1L	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts d'administration 1L	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts de suivi en SSP	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts de suivi en SPP	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des Els (1L)	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts de 2L	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts de soins de fin de vie	████████	████████	████████	████████	██████
Coûts totaux scénario SANS		████████	████████	████████	████████	██████
Scénario AVEC – coût totaux						
ATZ+BVA	Coûts d'acquisition 1L	████████	████████	████████	████████	██████
	Dont coût d'acquisition ATZ seul	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts d'administration 1L	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts de suivi en SSP	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts de suivi en SPP	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des Els (1L)	████████	████████	████████	████████	██████
	Coûts de 2L	████████	████████	████████	████████	██████

	Coûts de soins de fin de vie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████
	Coûts totaux ATZ+BVA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████
SORA	Coûts d'acquisition 1L	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts d'administration 1L	██████	██████	████	██████	██████
	Coûts de suivi en SSP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████
	Coûts de suivi en SPP	██████	██████████	██████████	██████████	██████
	Coûts des EIs (1L)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████
	Coûts de 2L	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts de soins de fin de vie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts totaux SORA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████
	Coûts totaux scénario AVEC		██████████	██████████	██████████	██████████
Impact budgétaire		██████████	██████████	██████████	██████████	█

5.3. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Tableau 70 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – selon les données du 2^e gel d'IMbrave 150 en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]

Paramètres	Impact budgétaire borne inférieure	Impact budgétaire borne supérieure	Variation (€)
Taille de la population cible	██████████	██████████	██████████
Poids moyen des patients	██████████	██████████	██████████
% de patients recevant une seconde ligne après sorafenib	██████████	██████████ €	██████████
% de patients recevant une seconde ligne après ATZ+BVA	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi par cycle en PFS avec ATZ+BVA	██████████	██████████	██████████

Durée de traitement de seconde ligne (en mois) de cabozantinib	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi par cycle en PFS avec sorafenib	██████████	██████████	██████████
Durée de traitement de seconde ligne (en mois) de regorafenib	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux évènements indésirables sous ATZ+BVA	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux évènements indésirables sous sorafenib	██████████	██████████	██████████
Coûts de soins palliatifs	██████████	██████████	██████████
Perte de produit (%)	██████████	██████████	██████████

Els : évènements indésirables ; ATZ : atezolizumab ; BVA : bevacizumab ; SSP : survie sans progression

Figure 27. Diagramme de Tornado – selon le 2e gel d'IMbrave 150 en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]

■ Low Parameter Value ■ High Parameter Value

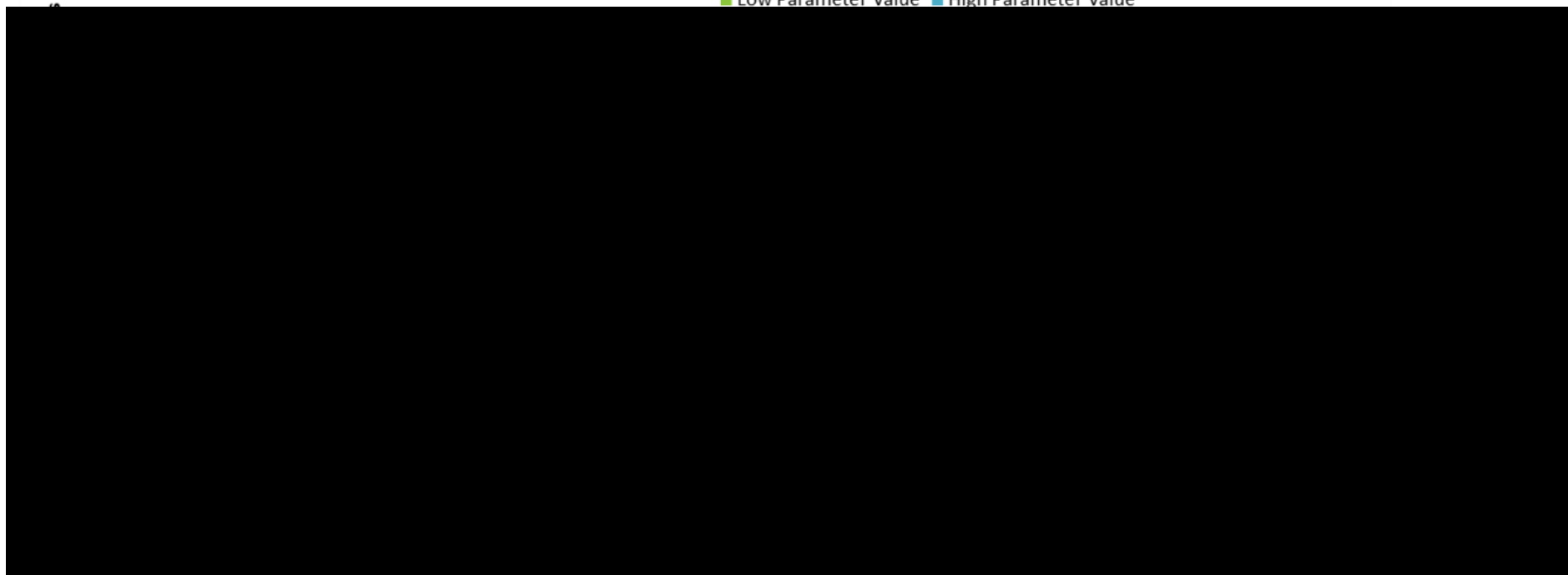


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	98
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	99

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis dans un premier temps par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 18/11/2020) ;
- Rapports techniques des modèles d'efficacité et d'impact budgétaire, version du 01/02/2021 ;
- Version électronique des modèles économiques (efficacité et impact budgétaire) au format Excel, version du 01/02/2021

Ces documents ont été actualisés suite à l'échange technique :

- Rapports techniques des modèles d'efficacité et d'impact budgétaire, version du 05/03/2021 ;
- Version électronique des modèles économiques (efficacité et impact budgétaire) au format Excel, version du 05/03/2021 ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 05/03/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies et annexes du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEESP et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour **en identifiant clairement les éléments modifiés**.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Généralités

1. Il semblerait que le chiffre d'affaire (CA) présenté pour la 2^e année de commercialisation ne correspond pas aux CA toutes indications confondues, mais uniquement au CA de Tecentriq dans la présente indication. Pourriez-vous corriger ce CA et présenter le CA en 2^e année qui **prendrait en compte toutes les indications de Tecentriq** ?
2. Pourriez-vous préciser la part du CA de Tecentriq dans sa nouvelle indication par rapport au CA toutes indications confondues ?

Population d'analyse

3. Pouvez-vous discuter le fait que parmi les patients recevant Tecentriq en association au bevacizumab inclus dans ELITOR et avec un stade Child-Pugh renseigné, environ 15% ne soient pas à un stade Child-Pugh A (c.à.d. « 9,7% présentaient un stade Child-Pugh B (n=3/31) et 6,5% présentaient un stade Child-Pugh C (n=2/31) ») ? Est-il attendu que ces patients (Child-Pugh B et C) soient également traités par Tecentriq en vie réelle ?
4. Pourriez-vous préciser la part que représente la population de remboursement par rapport à la population totale d'AMM ?

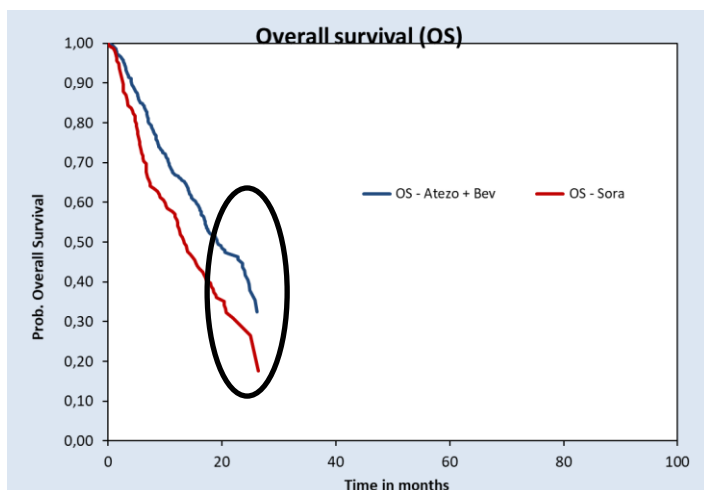
Sources des données d'efficacité et de tolérance

5. Pourriez-vous préciser la définition de la TTOT, et les différentes causes d'arrêt de traitement ?

6. Pourriez-vous compléter le tableau 12 page 53 du rapport technique de l'analyse d'efficacité avec les mêmes informations contenues dans le tableau 10 page 49 ?
7. Il est attendu des arguments cliniques et/ou méthodologiques pour justifier l'écart entre le gain en médiane de SSP d'environ 2,5 mois (6,8 vs 4,3 mois) et le gain en médiane de SG d'environ 6 mois (19,2 vs 13,4 mois) observés dans l'essai IMbrave150 ?
8. Il est indiqué dans le rapport technique page 42 : « *La première analyse intermédiaire ayant été statistiquement significative sur ses deux co-critères principaux, cette seconde analyse est considérée comme complémentaire descriptive* ». Or, cette analyse était prévue au protocole et le hazard ratio (HR) est présenté comme significatif. Pourriez-vous justifier pourquoi vous considérez cette analyse comme complémentaire descriptive et non comme l'analyse principale (l'analyse au 1er cut-off d'août 2019 pouvant servir d'analyse complémentaire) ?

Explications : Au regard du temps de suivi plus important du 2e cut-off, il apparaît justifié que l'analyse principale se fonde sur ces données.

9. D'après les courbes Kaplan Meier (KM) de la survie globale (SG) du 2e cut-off, il est observé une chute de la courbe dans les 2 bras sur la fin de la période d'observation (entourée en noir dans le graphique ci-dessous). Il n'apparaît qu'aucune des courbes extrapolées ne suit cette tendance. Il est attendu une discussion sur la plausibilité de ces fins de courbes de KM et sur l'impact sur le résultat de l'utilisation des courbes KM le plus longtemps possible avant l'application de la fonction paramétrique pour l'extrapolation.

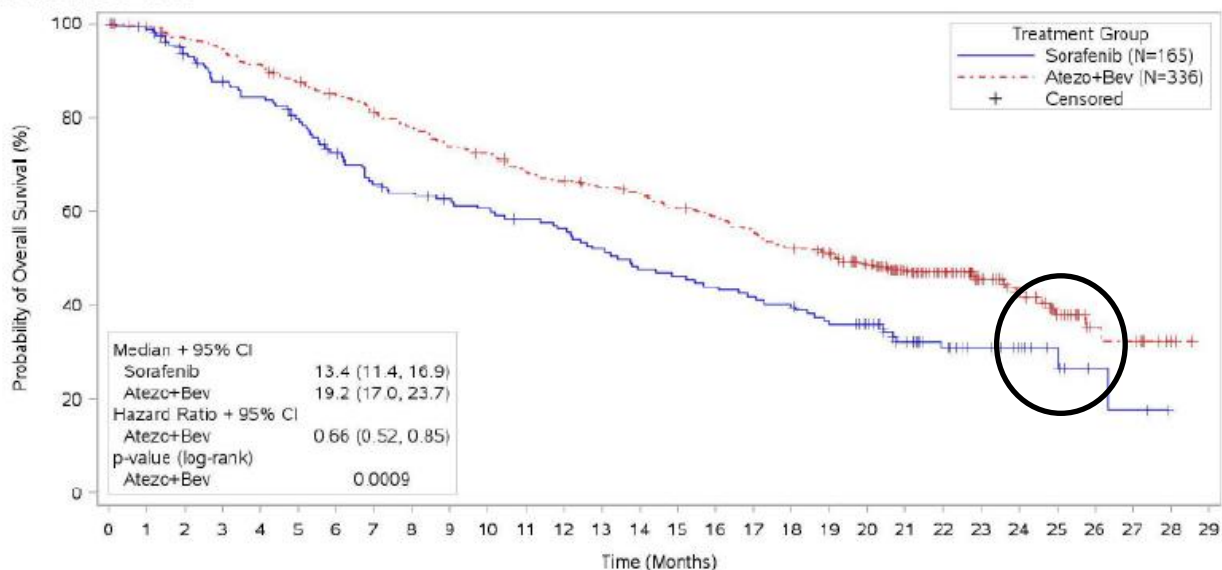


Source : modèle Excel

10. Il est attendu à minima les mêmes éléments de discussion concernant l'hypothèse des hasards proportionnels (HP) pour l'analyse au 2e cut-off que ceux fournis pour le 1er cut-off (p.ex. courbe de risque log cumulative, résidus de Schoenfeld (p-valeur)).

Explication : La Figure 7 p. 43 du rapport et repris ci-dessous semble montrer un rapprochement des courbes KM au 2e cut-off (entouré en noir dans le graphique ci-dessous).

Kaplan-Meier Plot of Overall Survival, Intent-to-Treat Population
Protocol: YO40245
Cut off date: 2020-08-31



Patients remaining at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE
Atezo+Bev	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE

Hazard ratio and p-value are from stratified analysis.
 Stratification factors include geographic region (Asia, excluding Japan vs. rest of world), macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (presence vs. absence) and AFP (<400 vs. ≥400 ng/mL) at screening per bRS.

Source : Rapport industriel, Figure 7 p.43

Sources de données d'utilité

- Il est attendu une discussion sur les différences observées entre les valeurs d'utilité issues de la publication de Hudgens et al. 2018 (utilisée en analyse de scénario), et celles collectées dans l'essai IMbrave150.
- Pourriez-vous détailler le recueil des données d'utilité après la progression, notamment le nombre d'observations ayant permis d'obtenir l'utilité moyenne appliquée dans le modèle. Une discussion sur la robustesse de ce résultat est attendue.

Sources de données de coût

- Pourriez-vous présenter la répartition des traitements post-progression reçus dans l'essai IMbrave150 ?

Validation

- Dans la mesure du possible, il est attendu que les résultats du modèle ROCHE canadien en termes d'années de vie et de QALY soient discutés et comparés à ceux du modèle français.
- Explication : ces données devraient être accessibles pour l'industriel.*

Résultats

- Pouvez-vous discuter et/ou corriger le cas échéant le graphique des courbes d'acceptabilité.
Explications : sauf justification contraire, il est attendu que la courbe associée au sorafenib soit à 100% pour une DAP de 0€.

Analyse d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Modélisation

17. Pourriez-vous confirmer que les données d'efficacité utilisées dans le modèle d'impact budgétaire correspondent bien à celles du dernier cut-off d'août 2020 utilisées dans le modèle d'efficacité ?

Résultats et analyses de sensibilité

18. Pourriez-vous fournir un scénario avec les résultats d'impact budgétaire à 5 ans ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Représentation des populations [Analyses HAS]	29
Figure 2. Structure du modèle AUC [Source : Dossier industriel, mars 2021]	36
Figure 3. Log-cumulative hazard plot de la SG, IMbrave150 au cut-off d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	36
Figure 4. Test des résidus de Schoenfeld pour la SG, IMbrave150 au gel de base en août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	37
Figure 5. Modèles dépendants pour la survie globale avec ATZ+BVA – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	37
Figure 6. Modèles dépendants pour la survie globale avec sorafenib – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	38
Figure 7. Survie Sans Progression (log-cumulative hazard plot) – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]	38
Figure 8. Test des résidus de Schoenfeld pour la survie sans progression – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]	39
Figure 9. Survie Sans Progression (Quantile-Quantile plot) pour ATZ+BVA – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]	39
Figure 10. Survie Sans Progression (Quantile-Quantile plot) pour sorafenib – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]	40
Figure 11. Modèles indépendants pour la survie sans progression avec ATZ+BVA – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	41
Figure 12. Modèles indépendants pour la survie sans progression avec sorafenib – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	41
Figure 13. Temps jusqu'à arrêt du traitement (log-cumulative hazard plot) – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]	43
Figure 14. Modèles indépendants pour le TTOT par TECENTRIQ – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	44
Figure 15. Modèles indépendants pour le TTOT par bevacizumab – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	44
Figure 16. Modèles indépendants pour le TTOT par sorafenib – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	45
Figure 17. Modèles sélectionnés pour la survie sans progression et le temps jusqu'à arrêt du traitement dans le bras ATZ+BVA – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier	

industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]	45
Figure 18. Modèles sélectionnés pour la survie sans progression et le temps jusqu'à arrêt du traitement dans le bras sorafenib – selon le gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021 ; NB : ces éléments ne sont pas fournis le gel de données d'août 2020 par l'industriel]	46
Figure 19. Courbe de Kaplan Meier des patients de l'étude GIDEON représentant la survie globale en fonction du score Child-Pugh [Source : Dossier industriel, mars 2021]	63
Figure 20. Courbe représentant la durée de traitement par sorafenib (ATHENOR) [Source : Dossier industriel, mars 2021]	64
Figure 21. Nombre d'années de vie gagnées (LYs) par stratégie thérapeutique/par état de santé – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	65
Figure 22. Nombre de QALYs par stratégie thérapeutique/par état de santé – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	66
Figure 23. Plan coût-efficacité des stratégies considérées - selon le 2ème gel de données d'août 2020	67
Figure 24 Diagramme de tornado de l'analyse de sensibilité déterministe [Source : Dossier industriel, mars 2021]	78
Figure 25. Nuage de points SORA vs. ATZ+BVA après 1 000 itérations probabilistes - selon le 2ème gel de données en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]	88
Figure 26. Courbe d'acceptabilité obtenue après 1 000 itérations probabilistes - selon le 2ème gel de données en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]	89
Figure 27. Diagramme de Tornado – selon le 2e gel d'IMbrave 150 en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]	96

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation [Source : Dossier industriel, mars 2021]	29
Tableau 7. Population étudiée dans ATHENOR versus IMbrave150 (pop. ITT) [Source : Dossier industriel, mars 2021]	30
Tableau 8. Caractéristiques des patients comparées des bras sorafenib des études IMbrave150, SARAH et Jouve et al. [Source : Dossier industriel, mars 2021]	31
Tableau 9. Caractéristiques à l'inclusion des patients dans GIDEON [Source : Dossier industriel, mars 2021]	32

Tableau 10. Evaluations économiques soumises à une agence HTA (liste non exhaustive) [Source : Dossier industriel, mars 2021]	34
Tableau 11. Evaluations économiques européennes portant sur des traitements inclus dans le modèle faisant l'objet de cette analyse, et publiées identifiées lors de la revue systématique de littérature (liste non exhaustive) [Source : Dossier industriel, mars 2021]	35
Tableau 12. Critères AIC et BIC pour l'extrapolation de la SG – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	37
Tableau 13. Critères d'ajustement AIC et BIC pour l'extrapolation de la SSP – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	40
Tableau 14. Patients toujours sous traitement à différents temps, IMbrave 150 gel de base août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	42
Tableau 15. Causes d'arrêt de traitement dans chacun des bras, IMbrave 150 gel de base août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	42
Tableau 16. Critères de fit AIC et BIC pour l'extrapolation du TTOT – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	43
Tableau 17. Estimation des probabilités d'occurrence associés aux évènements indésirables de grades 3,4 et d'incidence > 1% pour les traitements de première ligne – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	46
Tableau 18. Publications pertinentes issues de la revue systématique de la littérature sur les utilités [Source : Dossier industriel, mars 2021]	48
Tableau 19 Décréments d'utilité identifiés dans la littérature [Source : Dossier industriel, mars 2021]	50
Tableau 20. Schéma posologique et coût d'acquisition des stratégies comparées [Source : Dossier industriel, mars 2021]	50
Tableau 21 Coût pondéré (privé/public) du GHM 28Z07Z pour l'administration de traitements par voie intraveineuse [Source : Dossier industriel, mars 2021]	51
Tableau 22 Coût de transport (source : rapport technique de l'industriel, mars 2021)	51
Tableau 23 Fréquence des consultations médicales [Source : Dossier industriel, mars 2021]	51
Tableau 24 Coût unitaire des consultations médicales [Source : Dossier industriel, mars 2021]	51
Tableau 25 Fréquence des examens biologiques [Source : Dossier industriel, mars 2021]	52
Tableau 26. Coût des examens biologiques [Source : Dossier industriel, mars 2021]	52
Tableau 27. Coût des actes techniques réalisés en première ligne thérapeutique [Source : Dossier industriel, mars 2021]	53
Tableau 28 Fréquence des actes techniques réalisés en 1 ^{re} ligne de traitement [Source : Dossier industriel, mars 2021]	53
Tableau 29. Proportion de patients concernés par chaque acte technique réalisé en première ligne thérapeutique [Source : Dossier industriel, mars 2021]	53
Tableau 30. Calcul du coût hebdomadaire lié aux actes techniques dans les deux bras de traitement [Source : Dossier industriel, mars 2021]	53
Tableau 31. Coût des évènements indésirables additionnels – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	53

Tableau 32. Coût des évènements indésirables communs au gel de données d'août 2019 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	54
Tableau 33. Traitements subséquents reçus dans l'essai IMbrave 150 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	55
Tableau 34. Traitements reçus en post-progression (ATHENOR – liste non exhaustive) [Source : Dossier industriel, mars 2021]	56
Tableau 35. Traitements post-progression inclus dans l'analyse [Source : Dossier industriel, mars 2021]	56
Tableau 36. Prix publics TTC des traitements administrés après la progression (traitements post-progression) [Source : Dossier industriel, mars 2021]	56
Tableau 37. Schéma posologique / coût d'acquisition des traitements post-progression [Source : Dossier industriel, mars 2021]	57
Tableau 38. Estimation des coûts d'acquisition des traitements post-progression progression [Source : Dossier industriel, mars 2021]	57
Tableau 39. EIs inclus dans le modèle coût-efficacité pour regorafenib et cabozantinib, ainsi que leurs coûts unitaires associés [Source : Dossier industriel, mars 2021]	58
Tableau 40. Probabilités d'occurrence des évènements indésirables de grades 3 et 4 et d'incidence > 5% pour les traitements de deuxième ligne [Source : Dossier industriel, mars 2021]	58
Tableau 41. Estimation du coût des soins palliatifs en MCO [Source : Dossier industriel, mars 2021]	59
Tableau 42. Estimation du coût des soins palliatifs en SSR [Source : Dossier industriel, mars 2021]	59
Tableau 43. Estimation du coût des soins palliatifs en HAD [Source : Dossier industriel, mars 2021]	60
Tableau 44. Distribution des lieux de décès des patients atteints du CHC [Source : Dossier industriel, mars 2021]	60
Tableau 45. Répartition des lieux de décès entre MCO, SSR et domicile [Source : Dossier industriel, mars 2021]	60
Tableau 46. Calcul du coût moyen pondéré des soins de fin de vie [Source : Dossier industriel, mars 2021]	60
Tableau 47 Synthèse des ressources consommées et leur coûts unitaires [Source : Dossier industriel, mars 2021]	60
Tableau 48. Synthèse des hypothèses liées à l'intégration des coûts dans le modèle [Source : Dossier industriel, mars 2021]	61
Tableau 49. Comparaison de la survie globale des patients observés dans l'étude en vie réelle ATHENOR par rapport à celle extrapolée dans le modèle coût-efficacité [Source : Dossier industriel, mars 2021]	62
Tableau 50. Comparaison des résultats de survie dans l'essai IMbrave150, les sorties du modèle et l'étude de Jouve et al. (Bras sorafenib seulement) [Source : Dossier industriel, mars 2021]	62

Tableau 51. Comparaison de la survie globale des patients observés dans l'étude en vie réelle GIDEON par rapport à celle extrapolée dans le modèle coût-efficacité [Source : Dossier industriel, mars 2021]	63
Tableau 52. Comparaison du temps jusqu'à arrêt du traitement dans l'étude en vie réelle ATHENOR par rapport à celle extrapolée dans le modèle coût-efficacité [Source : Dossier industriel, mars 2021]	63
Tableau 53. Bénéfices de survie désagrégés, pour chaque bras de traitement – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	65
Tableau 54. Coûts totaux par stratégie thérapeutique et par type de coût – selon le gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	66
Tableau 55. Résultat de la deuxième analyse de référence - selon le 2ème gel de données d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	66
Tableau 56 Bilan des résultats des analyses en scénario – selon le 2e gel des données en août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	68
Tableau 57 Résultats des analyses de scénario sur le prix des traitements	69
Tableau 58. Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe des modèles	70
Tableau 59 Analyse de sensibilité déterministe – analyse avec les résultats du 2 ^e cut-off d'août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	76
Tableau 60. Distribution de probabilité et leur justification pour chacune des variables intégrées dans le modèle tenant compte des données du 2ème data cut-off [Source : Dossier industriel, mars 2021]	79
Tableau 61. Résultats de l'analyse probabiliste - selon le 2ème gel de données en août 2020 [Source : Dossier industriel, mars 2021]	88
Tableau 62. Probabilités pour ATZ+BVA d'être coût-efficace – selon le 2ème gel de données en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]	89
Tableau 63. Analyse exploratoire : utilisation de la méthode de Guyot avec distribution Weibull (Source : ATHENOR - cut-off à 10 mois) [Dossier industriel, mars 2021]	90
Tableau 64. Analyse exploratoire : modèle indépendant avec distribution Exponentielle pour la SG de Sorafenib et application du HR pour extrapoler la SG du bras ATZ+BVA - Données du 1 ^{er} cut-off d'août 2019 [Dossier industriel, mars 2021]	90
Tableau 65. Analyse exploratoire : montants mensuels moyens pour les patients traités par sorafenib	91
Tableau 66. Montants mensuels moyens pour les patients traités par ATZ+BVA	91
Tableau 67. Coûts estimés sur l'approche macroscopique utilisant les données en vie réelle de l'étude ATHENOR. Données du 1 ^{er} cut-off d'août 2019 [Dossier industriel, mars 2021]	92
Tableau 68. Stratégies thérapeutiques prises en compte dans l'analyse d'impact budgétaire [Dossier industriel, mars 2021]	93
Tableau 69 Coûts totaux et impact budgétaire relatif à l'extension d'indication de l'atezolizumab – selon les données du 2ème data cut off d'IMbrave 150 en août 2020 [Dossier industriel, mars 2021]	94

Références bibliographiques

Aberg F, Höckerstedt K, Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. *Clin Transplant*. oct 2012;26(5):729-35.

Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé (ACMTS). Lenvatinib (Lenvima) pour le carcinome hépatocellulaire [Internet]. CADTH.ca. 2019 [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://cadth.ca/fr/lenvatinib-lenvima-pour-le-carcinome-hepatocellulaire>

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020;1-13

Cammà C, Cabibbo G, Petta S, Enea M, Iavarone M, Grieco A, et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013;57(3):1046-54.

Castinetti F, Borson-Chazot F. Toxicités endocriniennes de l'immunothérapie : le consensus de la SFE 2018 en bref [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/2_mced95_castinetti.pdf

Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):630-8.

Cour des Comptes. La Sécurité Sociale. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. 2019.

Guyot P, Ades AE, Beasley M, Lueza B, Pignon J-P, Welton NJ. Extrapolation of survival curves from cancer trials using external information. *Med Decis Making*. 2017;37(4):353-66.

Hudgens S, Misurski D, Meier G. Detrimental Impact of Toxicity on Quality of Life In Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinib or Sorafenib. *Value Health*. 2017;20(9):A411-2.

Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES). Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007. 2011.

Jouve J-L, Lecomte T, Bouché O, Barbier E, Khemissa Akouz F, Riachi G, et al. Pravastatin combination with sorafenib does not improve survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;71(3):516-22

Kaishima T, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Kurisu A, Sugiyama A, et al. Cost-effectiveness analyses of anti-hepatitis C virus treatments using quality of life scoring among patients with chronic liver disease in Hiroshima prefecture, Japan. *Hepatol Res*. 2018;48(7):509-20.

Lin YT, Chen LC, Huang YB, Huang JF. PGI18 FEASIBILITY OF ASSESSING UTILITY BY EQ-5D AND TIME-TRADE-OFF METHODS IN TAIWANESE CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS. *Value Health*. 2011;14(3):A183.

Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 18 sept 2006;95(6):683-90.

Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65(6):1140-7

Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal - Lenvatinib for advanced unresectable, untreated hepatocellular carcinoma [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551/documents/committee-papers>

Project documents | Atezolizumab with bevacizumab for untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma [ID1655] | Guidance | NICE [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10565/documents>

Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Cost–effectiveness analysis of treatments involving radioembolization in intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *J Comp Eff Res*. 2018;7(3):209-21.

Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Real-world data for the evaluation of transarterial radioembolization versus sorafenib in hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2017;20(3):336-44.

Romero AM, Wunderink W, van Os RM, Nowak PJ, Heijmen BJ, Nuyttens JJ, et al. Quality of life after stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1447-52.

Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC2138 Lenvatinib as monotherapy for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma who have received no prior systemic therapy [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-full-submission-smc2138/>

Scottish Medicines Consortium (SMC). Sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma, January 2016 [online] [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-resubmission-48208>

Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (SNFGE). 7. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) [Internet]. 2019 [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>

Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. mai 2010;26(5):1091-6.

Tecentriq & Avastin for Hepatocellular Carcinoma - Details [Internet]. CADTH.ca. 2020 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details>

Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. déc 2017;18(12):1624-36.

Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology*. 2010;51(1):165-73.

Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2006;10(21):1-iii.

Abréviations et acronymes

AIC	Akaike information criterion
ALD	Affection longue durée
AM	Assurance Maladie
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BIC	Bayesian information criterion
BSC	« best supportive care » : meilleur soins de support
CA	Chiffre d'affaires
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CSP	Code de santé Publique
DAP	Disposition à payer
ECOG	Échelle de performance de l'« Eastern Cooperative Oncology Group »
EI	Evenement indésirable
ENC	Échelle nationale des coûts
GHM	Groupe homogène de malade
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
HT	Hors taxe
HT	Horizon temporel
IC	Intervalle de confiance
IRDES	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
JO	Journal Officiel

KM	Kaplan Meier
NA	Non approprié
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Non reporté
PAS	Patient access scheme
PSS	Personal social services
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SFE	Société française d'endocrinologie
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SNFGE	Société nationale française de gastro-entérologie
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie
TTC	Toutes taxes comprises
TTOT	Time to off treatment

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

