



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

TAGRISO® (osimertinib)
AstraZeneca

Date de validation par la CEESP : 12 juillet 2016

Le présent avis est publié sous couvert des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse de l'objectif.....	5
1.2.2 Analyse coût-résultat	5
1.2.3 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité.....	5
1.4 Données complémentaires.....	6
2. Synthèse de l'analyse critique	7
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	8
3.1 Objet de la demande	8
3.2 Produit et indication concernés par la demande	8
3.2.1 Indication	8
3.2.2 Population cible	8
3.2.3 Stratégie thérapeutique	8
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
3.4 Historique du remboursement	9
4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	10
4.1 Documents support de l'analyse critique	10
4.2 Élément soulevant une réserve méthodologique majeure et contexte clinique	10
5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel	12
Bibliographie	19

Liste des abréviations

AIB : Analyse d'impact budgétaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique

EGFR : Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique

EMA : *European medicines agency*

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

PDC : Pemetrexed + Sels de platine

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PPTTC : Prix public toutes taxes comprises

QALY : *Quality Adjusted Life Year*

TTC : Toutes taxes comprises

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude présentée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficacité de Tagrisso® (osimertinib) dans le traitement des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), muté EGFR et T790M, préalablement traités par un ITK-EGFR.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription du laboratoire AstraZeneca sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau III.

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour une boîte de 30 comprimés, le chiffre d'affaires prévisionnel TTC de Tagrisso® est estimé à ████████ PPTTC pour la 5^{ème} année pleine de commercialisation.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse de l'objectif

Tel que présenté par l'industriel, l'objectif de l'étude est d'apporter des premiers éléments sur l'efficacité d'osimertinib dans le CBNPC, localement avancé ou métastatique, muté EGFR et T790M et ayant progressé pendant ou après un traitement par un ITK-EGFR.

L'objectif défini par l'industriel concerne une population restreinte par rapport à l'indication de l'AMM. L'indication de l'AMM concerne toutes les lignes de traitement.

Un deuxième dépôt du dossier d'efficacité sera réalisé sur la base des résultats d'une étude de phase III (AURA3), lesquels devraient être disponibles en août 2016.

1.2.2 Analyse coût-résultat

La méthodologie utilisée pour comparer Tagrisso® aux autres traitements soulève une réserve majeure, qui compromet la validité de l'évaluation réalisée par l'industriel. Cette réserve majeure porte sur des **comparaisons inappropriées** des données d'efficacité hétérogènes dans la modélisation.

Par ailleurs, les données de survie de Tagrisso® sont issues de deux essais de phase II non comparatifs (AURAEExt et AURA2). Ces essais rapportaient une médiane de survie sans progression combinée de 11,0 mois et les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes. C'est-à-dire que les résultats de l'analyse finale de la survie globale ne sont pas disponibles à la date de soumission du dossier par l'industriel.

Cette réserve est reprise dans l'annexe et présentée dans le tableau de synthèse page 7.

1.2.3 Analyse d'impact budgétaire

Le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

AstraZeneca a obtenu de l'EMA une procédure de demande d'AMM accélérée et « conditionnelle » invoquant un intérêt de santé publique majeur et une innovation importante, sur la base de résultats de deux essais de phase II non comparatifs (AURAEExt et AURA2). L'AMM «

conditionnelle » signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. Tagrisso® étant disponible en ATU depuis le 7 avril 2015, la procédure actuelle en France rend obligatoire le dépôt d'une évaluation médico-économique dès lors qu'une ASMR entre I et III est revendiquée. Cette évaluation repose également sur les résultats des deux essais de phase II non comparatifs.

La CEESP souhaite souligner que la population cible de Tagrisso® est susceptible de s'élargir à l'avenir puisque :

- la demande de remboursement actuelle (patients préalablement traités par un ITK-EGFR) concerne une population restreinte par rapport à l'indication de l'AMM (toutes lignes de traitement) ;
- des essais cliniques sont en cours pour évaluer Tagrisso® en première ligne de traitement chez des patients avec un CBNPC muté EGFR, non spécifique à la mutation T790M (FLAURA), et dans le traitement adjuvant du CBNPC muté EGFR (stade IB à IIIA) réséqué prétraité ou non par une chimiothérapie adjuvante (ADAURA).

Les données d'efficacité de Tagrisso® sont fragiles à la date de cet avis car elles sont issues de deux essais de phase II non comparatifs. De plus, la comparaison de Tagrisso® avec les autres traitements dans le modèle médico-économique n'est pas valide.

La CEESP considère donc que les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficacité de Tagrisso® dans la prise en charge du CBNPC, localement avancé ou métastatique, muté EGFR et T790M et ayant progressé pendant ou après un traitement par un ITK-EGFR, ne sont pas remplis. En l'absence de ces prérequis, le modèle médico-économique proposé n'a pas fait l'objet d'une analyse approfondie suite à l'échange technique.

Dans l'attente des résultats de la phase III en cours, la CEESP ne peut pas se prononcer sur l'efficacité de Tagrisso®.

1.4 Données complémentaires

Données de survie issues de l'essai de phase III AURA3, comparative, et spécifique à la population mutée EGFR et T790M (Etude en cours - Résultats attendus pour août 2016).

2. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- 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 de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Incertitude majeure sur les données d'efficacité			++

¹ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique d'osimertinib est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Astra-Zeneca dans le cadre d'une demande de première inscription sur la liste des médicaments agréés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande, dans l'indication d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, muté EGFR T790M ayant progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR, entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- A un prix revendiqué par l'industriel de ████████ € TTC pour une boîte de 30 comprimés, le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé supérieur à 20 millions d'euros après deux années de commercialisation. Le montant remboursable annuel attendu à 5 ans au prix revendiqué est de ████████ TTC.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

L'osimertinib est le premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération. Cet ITK est un puissant inhibiteur irréversible, sélectif de la mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) sensible aux ITK et de la mutation de résistance T790M.

3.2.1 Indication

L'étude économique porte sur l'indication suivante : « CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M, ayant progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR ».

La demande d'inscription est restreinte par rapport à l'AMM. L'indication de l'AMM concerne « le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M », sans précision sur la ligne de traitement.

En 2012, le cancer du poumon se situait en France au quatrième rang des cancers en termes d'incidence (39 500 nouveaux cas) et au premier rang en termes de mortalité avec 30 000 décès (20 %).

3.2.2 Population cible

En France, 45 225 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués en 2015, dont environ 85 % de CBNPC. Les patients ayant un CBNPC non épidermoïde représente 70% des cancers avancés, soit 21 500 patients. La population éligible d'un traitement par ITK en première ligne, portant la mutation EGFR est d'environ 10%, soit 2 150 patients par an. La mutation de résistance T790M est estimée positive par l'industriel dans 62 % des cas.

La population de l'indication concernée par la demande est estimée par l'industriel entre 1 070 et 1 335 patients par an. La population rejointe estimée à 5 ans est estimée à 1 350 patients traités.

3.2.3 Stratégie thérapeutique

La chirurgie est le traitement de choix des stades précoces du CBNPC. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce n'est observé que chez 25%

à 30% des patients. Au stade localement avancé ou métastatique la prise en charge thérapeutique repose sur un traitement systémique orienté selon le statut mutationnel EGFR.

En première ligne de traitement du CBNPC EGFR muté, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR (gefitinib IRESSA®, erlotinib TARCEVA® ou afatinib GIOTRIF®) est préconisée. La majorité des patients vont progressivement acquérir une résistance à ces traitements notamment causée par l'apparition de nouvelles mutations sur le gène codant pour le récepteur à l'EGF. La mutation T790M, est ainsi retrouvée chez environ 50-60% des patients ayant développé une résistance aux ITK anti EGFR alors qu'elle n'est d'emblée présente que dans environ 1% des cas.

En deuxième ligne, le traitement de référence est une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou pemetrexed. L'ajout du bevacizumab (AVASTIN®) peut être préconisé en l'absence de contre-indication, et chez les patients ayant un indice de performance 0-1 et âgés de moins de 70 ans.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

En France, l'osimertinib a fait l'objet d'une ATU nominative à partir d'avril 2015 et d'une ATU de cohorte à partir de septembre 2015. A la date du 12 février 2016, le nombre total de patients traités en ATU s'élevait à 302 patients (283 patients dans le cadre de l'ATU de cohorte et 19 patients dans le cadre d'ATU nominatives).

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Tagrisso® (osimertinib) a été accordée le 02/02/2016 par l'Agence européenne du médicament (EMA), dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, muté EGFR T790M.

L'AMM de Tagrisso® (osimertinib) a été conditionnée aux résultats de l'étude AURA3, randomisée, comparative, en ouvert, en cours de réalisation. L'objectif de cette étude est de démontrer la supériorité, en termes de survie sans progression, de l'osimertinib, versus un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (pemetrexed + cisplatine ou carboplatine) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique muté EGFR et T790M, prétraités par ITK anti EGFR. Les résultats de cette étude sont attendus pour août 2016.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription.

Tagrisso® existe sous la forme de comprimés pelliculés dans deux conditionnements : 40 mg et 80 mg, en boîte de 30 comprimés pour les deux dosages.

Le laboratoire revendique un PFHT de ████████€ (PPTTC de ████████€) pour une boîte de 30 comprimés.

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient à ce prix est estimée à ████████€ PPTTC. La dépense a été calculée par l'industriel sur une durée de traitement de 11 mois, équivalente à la durée de la survie sans progression médiane retrouvée dans les essais. Pour information, la durée médiane de traitement était de 15,7 mois en 2^{ème} ligne.

Le montant annuel remboursable à 5 ans, estimé par l'industriel, est de ████████ euros.

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

Cette analyse repose sur une comparaison naïve des données d'efficacité, soulevant une réserve méthodologique majeure. Un deuxième dépôt du dossier d'efficacité sera réalisé en intégrant les résultats de phase III attendus en août 2016. Dans ce contexte particulier, la CEESP a décidé de publier une annexe technique abrégée incluant l'élément soulevant une réserve méthodologique majeure et le contexte clinique associé.

4.1 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur trois documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (8 mars 2016) ;
- Rapport technique « Étude d'efficacité » et ses annexes (8 mars 2016) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 26 mai 2016 (avec un *erratum* à la question n°26 adressé le 7 juin 2016)

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (26 mai 2016) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

4.2 Élément soulevant une réserve méthodologique majeure et contexte clinique

Tel que présenté par l'industriel, l'objectif de l'étude était d'apporter des premiers éléments sur l'efficacité d'osimertinib dans le CBNPC, localement avancé ou métastatique, muté EGFR et T790M et ayant progressé pendant ou après un traitement par un ITK-EGFR, sur un horizon temporel de 10 ans.

Les données utilisées dans le modèle étaient spécifiques des patients avec un CBNPC muté EGFR T790M uniquement pour osimertinib. Pour les comparateurs, les essais cliniques/études observationnelles ont été menés chez des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR, sans identification du statut T790M. Une analyse complémentaire a été menée versus pemetrexed + cisplatine uniquement, utilisant des données d'efficacité de patients T790M (essai IMPRESS, étude post hoc).

L'industriel a mené une revue de la littérature pour identifier les études réalisées chez des patients avec un CBNPC muté EGFR et ayant progressé suite à la prescription d'un ITK :

- Pour *osimertinib*, la modélisation de la survie a été réalisée à partir des données poolées d'AURA. Les données arrêtées au 1er novembre 2015 ont été considérées, incluant tous les patients recrutés dans l'étude et ayant reçu au moins une dose d'osimertinib. Cela correspondait à 201 patients dans l'essai AURAEExt (essai de phase I/II non comparatif) et 210 patients dans l'essai AURA2 (essai de phase II non comparatif). Au 1er novembre 2015, les données de survie sans progression étaient matures à 55%, celles de survie globale à 24% et celles de durée jusqu'à l'arrêt du traitement (TTD Time to Treatment Discontinuation) à 45%. La maturité pour la survie sans progression était assez similaire quelle que soit la ligne de traitement reçue, tandis que la maturité pour la survie globale et le TTD était plus mature pour les 3èmes lignes que les 2èmes lignes.

- Pour *Pemetrexed + Cisplatine*, des données des patients au niveau individuel ont été extraites à partir d'un essai mené par AstraZeneca (essai IMPRESS).
- Pour les comparateurs *Pemetrexed* en monothérapie et *Docétaxel* en monothérapie, une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier des données de survie publiées. Seule l'étude de Park 2015 a été incluse pour l'analyse des 2èmes lignes. Pour *Afatinib*, les données sont issues d'une étude de phase IIb/III (LUX LUNG 1), comprenant 390 patients dans le bras afatinib.
- Pour le comparateur *Bevacizumab + PDC*, les études Masuda 2015 et Hattori 2015 ont été utilisées comme source de données d'efficacité et de tolérance, respectivement. L'étude de Masuda, étude rétrospective, évaluait l'efficacité des stratégies à base de cisplatine/carboplatine + pemetrexed/paclitaxel + bevacizumab chez 42 patients. L'étude de Hattori, étude de phase II, évaluait l'efficacité de l'association bevacizumab + paclitaxel + carboplatine chez 30 patients.

Tableau 2. Sources de données d'entrée d'efficacité pour osimertinib et les comparateurs

Comparateur	Étude
Osimertinib	Essais AURAEt et AURA2 poolés, phase I/II et phase II, respectivement, non comparatives (bras poolé, n=411 pts)
Pemetrexed + Cisplatine	Essai IMPRESS, phase III randomisée (bras cisplatine + pemetrexed, n=132 pts)
Pemetrexed	Étude observationnelle rétrospective (bras pemetrexed, n=37 pts)
Docétaxel	Étude observationnelle rétrospective (bras pemetrexed, n=37 pts)
Afatinib	LUX LUNG 1, phase IIb/III (bras afatinib, n=390 pts)
Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatine	Étude rétrospective (n=42 pts)

Plusieurs comparateurs ont des données issues d'études peu robustes (études observationnelles rétrospectives avec un faible nombre de patients). De plus, les analyses sont réalisées sur des populations avec un CBNPC muté EGFR et précédemment traitées par ITK (i.e. non spécifique de la mutation 790M).

L'analyse réalisée dans le modèle est une comparaison naïve, soulevant une réserve méthodologique majeure.

Une comparaison indirecte ajustée pour osimertinib et la chimiothérapie à base de platine (patients T790M uniquement) a été réalisée par l'industriel mais n'a pas été intégrée dans le modèle à ce jour à cause du degré d'immaturation de ces données. Pour rappel, dans l'essai AURA2, au 1er novembre 2015, les données de SSP étaient matures à 55%, celles de survie globale à 24% et celles de la durée jusqu'à l'arrêt du traitement à 45%.

5. Annexe 3 – Echange 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 le 26 mai 2016 (et un *erratum* à la question 26 le 7 juin 2016) et a sollicité de les présenter à la sous-commission économie lors de la séance du 15 juin 2016.

Analyse de référence

La population simulée correspond à des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec la mutation EGFR T790M, ayant progressé pendant ou après un traitement par ITK EGFR. Il est attendu que l'analyse de référence intègre tous les comparateurs recommandés en 2^{ème} ligne de traitement, après progression sous un ITK, sans données spécifiques pour les patients avec la mutation T790M. Il est également attendu que l'hypothèse de la durée de traitement la moins favorable au produit soit adoptée en analyse de référence, c'est-à-dire l'hypothèse d'une durée de traitement égale à celle observée dans l'essai clinique. Enfin, un horizon temporel à 10 ans est souhaité.

Les demandes de modification de l'analyse de référence sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Analyse de référence	
Comparateurs (données cliniques)	Comparateurs recommandés en 2 ^{ème} ligne de traitement indépendamment du statut mutationnel T790M (Voir Q.3)
Horizon temporel	10 ans (Voir Q.2)
Durée de traitement par osimertinib	Durée observée dans l'essai clinique (Q.4)
Données d'utilité	A modifier si jugé pertinent (Q.14-16)
Résultats	RDCR exprimé en <ul style="list-style-type: none"> - Euros/AVG (Q.1) - Euros/QALY

Choix structurants de l'évaluation économique

L'analyse économique et le choix du critère de résultat

1) Pouvez-vous également présenter les résultats en termes d'années de vie gagnées ?

Explication de la demande : Conformément au guide méthodologique sur l'évaluation économique à la HAS, « l'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité qui utilise la durée de vie sans pondération comme critère de résultat ».[2]

Horizon temporel

2) Il est attendu qu'un horizon temporel à 10 ans soit considéré dans l'analyse de référence.

Explication de la demande : Les données du SEER montrent que les survies à 5 ans pour les patients atteints d'un CBNPC stades IIIb et IV sont respectivement de 5% et 1%.[3] Au regard de ces données épidémiologiques d'une part, et de l'incertitude générée par les méthodes d'extrapolation à long terme d'autre part, un horizon temporel à 10 ans semble plus cohérent que 15 ans. Dans un récent MTA du NICE sur les traitements du CBNPC chez des patients précédemment traités (review of NICE technology appraisals 162 et 175), l'horizon temporel de 5 ans a été choisi en analyse de référence.[4] Enfin, d'après les résultats de la modélisation, à 10 ans seulement 1% des patients sont toujours en vie pour l'osimertinib et 0% pour Pemetrexed + Cisplatine (rapport technique p118-119, Tableau 40).

Les interventions comparées

3) Il est attendu que tous les comparateurs recommandés en deuxième ligne de traitement du CBNPC, localement avancé ou métastatique, avec des données d'efficacité pour les patients porteurs d'une mutation EGFR, indépendamment du statut mutationnel de T790M, soient inclus.

Explication de la demande : Il est entre autre demandé à l'industriel d'inclure tous les ITK, les chimiothérapies en monothérapie et la combinaison sels de platine + pemetrexed + bevacizumab. En effet, l'argumentation justifiant l'exclusion la combinaison sels de platine + pemetrexed + bevacizumab à savoir, l'absence de données sur les patients T790M+, est jugée non pertinente car cette dernière s'applique également aux chimiothérapies en monothérapie pour autant incluses dans la modélisation initiale. De plus, il est attendu que les données cliniques ne soient pas issues d'analyses en sous-groupe, sauf si le statut mutationnel T790M était un critère de stratification de la randomisation.

4) Sauf argument contraire, pouvez-vous intégrer dans le modèle la durée observée de traitement dans l'essai clinique pour Tagrisso® (TTD) au lieu de la SSP ?

Explication de la demande : Dans l'essai clinique, la SSP médiane est de 11,0 mois et le TTD médian est de 15,7 mois en 2^{ème} ligne : l'approche choisie par l'industriel est donc en faveur de l'intervention. Il est attendu qu'en vie réelle, osimertinib soit prescrit tant que des bénéfices cliniques sont constatés. Dans la modélisation, l'aire sous la courbe de la SSP correspond au temps total passé par les patients dans l'état « survie sans progression », et donc à la durée de

² http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

³ <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG347/documents/lung-cancer-nonsmall-cell-erlotinib-gefitinib-post-chemotherapy-rev-ta162-ta175-assessment-report2>

traitement. Un décalage en vie réelle entre la progression radiologique (observée par le critère RECIST dans l'essai AURA) et la progression clinique, avec une hypothèse d'arrêter le traitement à la progression radiologique est vraisemblablement en faveur du produit. En effet, il est attendu en pratique que les patients continuent de recevoir les traitements tant que la progression clinique n'est pas constatée. Certains modèles dans le cancer du poumon intègrent un décalage entre la progression radiologique (données de l'essai clinique) et l'arrêt de traitement (ex : Rapport de l'Evidence Review Group dans le TA 296 sur le site du NICE).

Modélisation

Données d'entrée

- 5) Pouvez-vous nous fournir davantage d'informations sur les données d'efficacité, de tolérance et d'utilité pour osimertinib d'une part et pour l'association pemetrexed + cisplatine d'autre part (par exemple : protocole d'étude, plan d'analyse statistique, rapport d'étude avec les résultats associés au DCO du 1/11/2015, etc.) ?

Explication de la demande : Davantage d'informations permettrait de mieux analyser les données d'entrée du modèle et d'être en mesure de les interpréter. A titre d'exemple : le rapport d'étude des données d'utilité des essais AURA précisant le mode de recueil, l'effectif de patients, les caractéristiques des patients à l'inclusion, le plan d'analyse statistique, etc. ainsi que, l'approche pour identifier rétrospectivement le statut mutationnel des patients inclus dans l'essai IMPRESS.

- 6) Pour chaque stratégie incluse dans le modèle, pouvez-vous préciser la durée observée d'exposition au traitement dans les essais cliniques afin de comparer :
- les durées d'exposition entre les stratégies évaluées ;
 - pour chaque stratégie, la durée médiane d'exposition au traitement et la durée médiane de SSP.

Explication de la demande : Cette information permettra d'une part de discuter de la pertinence de l'hypothèse d'arrêt de traitement à la progression de la pathologie et, d'autre part des taux d'incidence des effets indésirables associés à chaque molécule.

Effets traitements

- 7) Pouvez-vous présenter et discuter les covariables d'interaction et les facteurs prédictifs en comparant les caractéristiques patients des essais cliniques inclus ?

Explication de la demande : D'après la publication de Soria sur l'étude IMPRESS, 78% des patients ont été recrutés en Asie-Pacifique. Cette donnée n'est pas disponible pour les essais AURA et la transposabilité des données issues de cet essai clinique à la population française n'est pas discutée.

- 8) Pouvez-vous confirmer que les effets traitements sont issus d'une comparaison naïve sans ajustement sur les caractéristiques des patients, comme auraient pu le permettre des méthodes de comparaison indirecte avec ajustement, telles que les STC (Simulated treatment comparison) ou MAIC (Matching-adjusted indirect comparison) ? [5] Pouvez-vous discuter la faisabilité de telles méthodes dans le cadre de ce dossier ?

⁵ Signorovitch et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. Value in Health 15 (2 0 1 2) 9 4 0 – 9 4 7

Explication de la demande : D'après la théorie Signorovitch et al., pour l'inclusion de ces comparateurs, les efficacités relatives peuvent être mesurées en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels (s'ils sont connus et disponibles) et la comparabilité des groupes peut être améliorée avec des scores de propension.

- 9) Dans le rapport, en page 69 pouvez-vous confirmer que vous faites référence à la durée « médiane » et non à la durée « moyenne » de SG ?

Effets indésirables

- 10) Pouvez-vous confirmer les critères de sélection des effets indésirables ?

Explication de la demande : Pour la prise en compte d'un effet indésirable une incidence $\geq 10\%$ est reportée dans le rapport technique, ce qui semble incohérent avec certains effets indésirables inclus. A titre d'exemple, les rashes ont été inclus et sont uniquement reportés pour la stratégie pemetrexed monothérapie à une incidence de 0,1%

- 11) Comment expliquez-vous que pemetrexed en monothérapie soit associé à plus d'effets indésirables que l'association pemetrexed + cisplatine dans le modèle ?
- 12) Les effets indésirables étant appliqués uniquement au premier cycle du modèle, pouvez-vous discuter les effets indésirables attendus à long terme pour l'intervention et les comparateurs et la sous-estimation potentielle des effets indésirables dans le modèle ?
- 13) Pouvez-vous confirmer que l'approche utilisée pour la sélection des effets indésirables est homogène entre l'intervention et les comparateurs, à savoir effets indésirables liés aux traitements ou tous effets indésirables ?

Données d'utilité

- 14) Comment expliquez-vous que des patients atteints d'un cancer bronchique localement avancé ou métastatique lourdement traités aient des valeurs d'utilité supérieures à 0,75 ? Une correction est attendue si jugée pertinent.**
- 15) Pouvez-vous générer des données d'utilité spécifiques de la population avec la mutation EGFR T790M à partir l'étude IMPRESS ?**

Explication de la demande : Il est attendu que l'industriel génère des données d'utilité spécifiques des patients avec la mutation EGFR T790M à partir de l'étude IMPRESS, compare ces données avec celles issues des essais AURA, et intègre ces données dans un scénario, voire en analyse de référence si jugé pertinent.

- 16) Compte tenu du fait que les données d'utilité issues des essais cliniques AURA sont particulièrement élevées par rapport aux données de la littérature, pouvez-vous comparer et discuter les méthodes de recueil des utilités et les caractéristiques des patients inclus afin d'expliquer ces différences ?**

Explication de la demande : Au-delà du caractère spécifique de ces utilités pour la population de patients avec la mutation EGFR T790M, ces résultats nécessitent d'être davantage discutés. Il serait intéressant de comparer les patients des essais AURA à ceux de la littérature (Nafees et al., et Chouaid et al.), en termes de critères d'inclusion (statut ECOG, métastases cérébrales, etc.).

Données de coûts

- 17) Il est attendu une discussion, au regard des pratiques actuelles et des données publiées dans la littérature, pour soutenir l'hypothèse d'un coût de prise en charge post-progression similaire au coût de prise en charge avant progression.

Explication de la question : Il est attendu une comparaison et une discussion avec les données de la littérature française (par exemple, Chouaid et al.[6], et Borget et al.[7]). D'autre part, à titre indicatif, le MTA du NICE reporte dans le tableau 46 les volumes de soins consommés par états de santé en Angleterre qu'il serait possible de comparer à ceux estimés en France.[8]

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes

- 18) Pouvez-vous faire varier les utilités associées aux états de santé de manière simultanée pour SSP et progression, et ce pour toutes les stratégies évaluées en même temps ?

Explication de la demande : Faire varier chaque paramètre séparément (c.à.d. la valeur de l'utilité associée à l'état de santé « survie sans progression », puis celle associée à l'état de santé « progression ») génère une incohérence. En effet, dans le scénario avec une diminution de 20% de l'utilité en SSP, on obtient une valeur de 0,650, inférieure à l'utilité de l'état de santé « progression » valorisée à 0,751. De même en faisant varier de manière séparée les utilités associées aux interventions et aux comparateurs, on obtient dans un cas une utilité en SSP de 0,650 (-20%) pour osimertinib et une utilité en progression de 0,751 (analyse de référence) pour pemetrexed et sels de platine.

Analyse en scénario

- 19) Il est attendu une analyse en scénario intégrant uniquement des comparateurs ayant des données d'efficacité pour la mutation EGFR T790M.**

- **Pour ce scénario, il est attendu la totalité des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.**

Explication de la question : Il est attendu que la population simulée soit celle des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec la mutation EGFR T790M, ayant progressé pendant ou après un traitement par ITK EGFR. Dans un souci de cohérence avec cette population, il est attendu que les interventions comparées soient des stratégies disposant de résultats chez les patients avec la mutation EGFR T790M. Dans le dossier déposé par l'industriel, une analyse ad hoc a été réalisée sur le bras pemetrexed + cisplatine de l'étude IMPRESS afin de générer des résultats chez les patients avec la mutation EGFR T790M, ces résultats sont attendus dans ce scénario. Il est attendu la même approche pour le bras gefitinib + pemetrexed + cisplatine. Si d'autres interventions possèdent des données d'efficacité pour cette mutation, leurs intégrations dans l'analyse médico-économique sont attendues.

⁶ Chouaid C, Molinier L, Combescure C, Daures JP, Housset B, Vergnenegre A. Economics of the clinical management of lung cancer in France: an analysis using a Markov model. Br J Cancer. 2004;90(2):397-402.

⁷ Borget I, Cadranel J, Pignon J-P, Quoix E, Coudert B, Westeel V, et al. Cost-effectiveness of three strategies for second-line erlotinib initiation in nonsmall-cell lung cancer: the ERMETIC study part 3. Eur Respir J. 2012;39(1):172-9.

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG347/documents/lung-cancer-nonsmall-cell-erlotinib-gefitinib-post-chemotherapy-rev-ta162-ta175-assessment-report2>

20) Pouvez-vous discuter la pertinence d'intégrer afatinib + cetuximab comme comparateur dans l'analyse en scénario de l'évaluation médico-économique ?

Explication de la demande : L'association afatinib + cetuximab a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC mutés EGFR en deuxième ligne et plus. Une analyse en sous-groupe a été réalisée et a montré une survie sans progression de 4,8 mois chez les patients T790M+.[9]

21) Pour le scénario avec les utilités traitement dépendantes (scénario n°2), pouvez-vous confirmer ne pas avoir pris en compte les désutilités associées aux effets indésirables, ce qui engendrerait un double comptage ?

22) Concernant la règle d'arrêt de traitement pour Tagrisso®, pouvez-vous tester :

a. l'arrêt de traitement à la progression ;

b. différentes distributions paramétriques pour extrapoler le TTD ?

23) Compte tenu de l'incertitude sur les données d'efficacité, notamment sur la survie globale d'osimertinib non atteinte dans les essais cliniques AURA, pouvez-vous utiliser d'autres distributions paramétriques en scénario pour extrapoler la survie globale et la survie sans progression ?

Explication de la demande : L'impact du choix de la distribution paramétrique mériterait d'être évalué en analyse en scénario, en sélectionnant les distributions les plus pertinentes pour la SSP et pour la SG. Bien que la méthodologie pour le choix de la meilleure distribution semble acceptable, les résultats qui en découlent sont discutables. En effet, d'après les données d'efficacité issues des essais cliniques, les durées médianes de SSP et de SG de l'association pemetrexed + cisplatine (5,3 mois et 15,7 mois, respectivement) sont supérieures à celles de pemetrexed en monothérapie et docétaxel en monothérapie (4,2 mois et 15,1 mois, respectivement). En revanche, le modèle fournit de meilleurs résultats cliniques en termes de durée médiane en SSP pour les chimiothérapies en monothérapie par rapport à l'association pemetrexed + cisplatine.

24) Pouvez-vous discuter et justifier les divergences au niveau des données cliniques entre le dossier à l'attention de la Commission de la transparence et celui à l'attention de la CEESP ?

Explication de la demande : D'une part, une différence en termes de DCO a été observée entre les deux dossiers (1/05/2015 versus 1/11/2015 et d'autre part, une comparaison indirecte a été déposée au SEM et mériterait d'être discutée.

Résultats

25) Pouvez-vous vérifier la concordance des résultats entre le modèle Excel et le rapport technique ?

Explication de la demande : A titre d'exemple, pour l'analyse de référence, le fichier Excel reporte un RDCR de 93 371 euros/QALY pour l'osimertinib versus le pemetrexed + cisplatine, tandis qu'un RDCR de 93 359 euros/QALY est reporté dans le rapport technique.

⁹ Janjigian YY et al; Dual Inhibition of EGFR with Afatinib and Cetuximab in Kinase Inhibitor-Resistant FRMutant Lung Cancer With and Without T790M Mutations; Cancer Discov. 2014 September ; 4(9): 1036–1045.

Validation

- 26) Pouvez-vous mener une recherche documentaire sur les données de survie à long terme en seconde ligne du cancer du poumon et les comparer avec les données de sortie du modèle ?

Bibliographie

- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Hattori Y, Satouchi M, Shimada T, Urata Y, Yoneda T et al. A phase 2 study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) after failing first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors (HANSHIN Oncology Group 0109). *Lung Cancer*. 2015 Feb;87(2):136-40. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.007. Epub 2014 Dec 19.
- Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):528-38. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70087-6. Epub 2012 Mar 26.
- Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim J-S, et al. Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2015;47(4):630-7.
- Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn M-J, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):990-8.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr