



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

LYNPARZA (olaparib)


En traitement adjuvant chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

Validé par la CEESP le 6 juin 2023

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 de l'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 | 10 |
| 3. Complément B. Tableaux de synthèse | 14 |
| 3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique | 14 |
| 3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude | 31 |
| 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique | 37 |
| 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude | 43 |
| 4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience | 46 |
| 4.1. Contexte de la demande | 46 |
| 4.2. Synthèse des évaluations économiques produites dans le cadre d'une soumission à une agence d'évaluation des technologies de santé (HTA) | 48 |
| 4.3. Choix structurants | 48 |
| 4.4. Modélisation | 49 |
| 4.4.1. Population simulée : | 49 |
| 4.4.2. Structure du modèle | 54 |
| 4.4.3. Estimation des courbes de survies | 56 |
| 4.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité | 74 |
| 4.6. Mesure et valorisation des coûts | 75 |
| 4.7. Validation | 91 |
| 4.7.1. Validation externe | 91 |
| 4.8. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude | 93 |
| 4.8.1. Résultats dans l'analyse de référence | 93 |
| 4.8.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence | 96 |
| 5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire | 108 |
| 5.1. Choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire | 108 |
| 5.1.1. Estimation des populations | 108 |
| 5.1.2. Parts de marché | 109 |

| | |
|---|------------|
| 5.1.3. Modèle de l'analyse d'impact budgétaire | 111 |
| 5.2. Mesure et valorisation des coûts | 111 |
| 5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude | 113 |
| 5.3.1. Présentation des populations | 113 |
| 5.3.2. Scénario sans olaparib | 114 |
| 5.3.3. Scénario avec olaparib | 115 |
| 5.4. Impact budgétaire | 116 |
| 5.5. Analyses de sensibilité de l'AIB | 117 |
| 5.5.1. Analyse de sensibilité déterministe | 117 |
| 5.5.2. Synthèse des analyses de sensibilité en scénario | 118 |
| Table des annexes | 119 |
| Table des illustrations et des tableaux | 120 |
| Références bibliographiques | 136 |
| Abréviations et acronymes | 140 |

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 – juin 2023 – ISBN : 978-2-11-172079-4

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 AstraZeneca, soutient une demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) 100 mg et 150 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 02/08/2022 (1) en procédure centralisée à savoir « en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ».

L'industriel estime la population cible à 1900 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 4 196,08 € HT, pour 100 mg et 150 mg (J.O. n°0017 du 21/01/ 2022) (2).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- Un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- Au prix de [REDACTED] € PTTC ([REDACTED] € PFHT) retenu dans la modélisation, un RDCR :
 - De 35 329 €/QALY par rapport à la surveillance active dans le sous-groupe histologique TNBC ;
 - De 23 950 €/QALY par rapport à la surveillance active dans le sous-groupe histologique HR+/HER2.
- Un impact budgétaire cumulé sur cinq ans de [REDACTED] € au prix de [REDACTED] € PTTC ([REDACTED] € PFHT) retenu dans la modélisation.
- Le chiffre d'affaires prévisionnel de LYNPARZA (olaparib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à environ [REDACTED] TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

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 cancer de la prostate (étude PROpel) ainsi que dans le cancer de l'ovaire (étude GY005 et DUO-O).

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Association Patients en Réseau (PeR) a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant l'impact psychologique consécutif au diagnostic d'une mutation germinale BRCA, pouvant se matérialiser par une peur de la récurrence de la maladie chez la patiente et affecter ses projets de vie, sa vie professionnelle et personnelle.

Aussi, la possibilité de disposer d'une thérapie ciblée afin de réduire le risque de récurrence ou de nouveau cancer est perçue comme extrêmement utile dans la prise en charge de la maladie des patientes à haut risque.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève six réserves mineures et trois réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- L'absence de possibilité de retraitement par un inhibiteur de PARP après une récurrence métastatique. Ce choix n'est pas recevable cliniquement et favorise le produit évalué ;
- Le manque de robustesse dans l'estimation de probabilités de transition, en particulier les TP1, TP4, TP5 et TP6 reposant notamment sur un faible nombre d'événements observés introduisant de l'incertitude dans la modélisation ;
- Le manque de documentation sur le modèle mixte à mesures répétées (type de récurrence, choix des covariables).

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Sur un horizon temporel de 43 ans, au prix public TTC de ████████ € TTC par boîte, et *sous l'hypothèse d'une absence de retraitement par olaparib au stade métastatique*, l'analyse de l'efficacité d'olaparib dans la population d'analyse conduit à un RDCR de :

- 35 329 €/QALY par rapport à la surveillance active dans le sous-groupe histologique TNBC considérant un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 38 194 €, de 1,31 année pour les années de vie gagnées (AVG) et de 1,08 année pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- 23 950 €/QALY par rapport à la surveillance active dans le sous-groupe histologique HR+/HER2., considérant un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 25 636 €, de 1,30 année pour les années de vie gagnées (AVG) et de 1,07 année pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs).

Toutes choses égales par ailleurs et au regard des analyses de sensibilité déterministes :

- Le paramètre ayant le plus d'impact sur les résultats est le choix de l'horizon temporel ;

- Lorsque le prix public d'olaparib baisse de [REDACTED] et [REDACTED], le RDCR par rapport à la surveillance active diminue respectivement de 17 % et 34 % dans le sous-groupe TNBC et de 20 % et 40 % dans le sous-groupe HR+/HER2-.

Selon les analyses de sensibilité probabilistes, pour une disposition à payer de 60 000 €/QALY et de 59 000 €/QALY, la probabilité pour olaparib d'être coût-efficace est d'environ 80 % dans le sous-groupe histologique TNBC et HR+/HER2- respectivement.

Certaines limites méthodologiques génèrent une incertitude dont l'impact sur l'estimation du RDCR reste non quantifiable :

- L'intégration d'un effet traitement selon le type de récurrence, bien que cela ne corresponde pas directement au critère de jugement principal de l'essai clinique OlympiA ;
- La capécitabine utilisée en pratique courante dans l'indication évaluée n'est pas intégrée dans l'analyse de référence, son exclusion étant motivée par son faible taux d'utilisation présumé et l'estimation de son efficacité manquant de robustesse ;
- La majorité des extrapolations des probabilités de transition repose sur des données de l'essai clinique OlympiA nécessitant un suivi plus long (faible nombre d'observations, médianes de survie non atteintes) ;
- Le manque de documentation technique ne permet pas d'analyser la robustesse des estimations des scores d'utilité issus du modèle mixte à mesures répétées.

Enfin, la répartition et l'efficacité des traitements reçus après une récurrence métastatique sont des paramètres incertains, qui conditionneraient l'efficacité d'olaparib en pratique courante, et ce d'autant plus qu'aucun retraitement par olaparib n'a été considéré en analyse de référence en cas de récurrence tardive. Cette hypothèse n'est pas soutenue cliniquement, et est susceptible d'impacter de manière significative les résultats, en particulier dans la population HR+/HER2- (+89 % dans le sous-groupe HR+/HER2- et +8 % dans le sous-groupe TNBC en considérant une proportion identique des traitements au stade métastatique indépendamment des bras de traitements).

1.1.3. Sur l'analyse de l'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de LYNPARZA (olaparib) est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves mineures et deux réserves importantes portant sur :

- L'hypothèse simplificatrice d'absence de traitements post-progression dans l'analyse, conduisant à ne pas considérer la possibilité de retraitement par olaparib en cas de récurrence tardive ;
- Le manque de plausibilité des hypothèses inhérentes à la recherche de la mutation BRCA chez les patients, rendant l'impact du coût du test BRCA sur les dépenses difficilement quantifiable (que ce soit dans le scénario sans olaparib ou dans le monde avec olaparib).

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix public de [REDACTED] € TTC par boîte, sous les hypothèses de parts de marché prévisionnelles retenues par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'olaparib dans la nouvelle indication demandée au remboursement est estimé à environ [REDACTED] d'euros pour le traitement de 4 188 patients cumulés sur 5 ans. Cet impact budgétaire est majoritairement porté par le coût d'acquisition pour [REDACTED] environ. Ce niveau d'impact budgétaire est à interpréter avec précaution au regard notamment du choix de l'industriel de ne pas intégrer de traitements post-progression (conduisant ainsi

à la non prise en compte d'un potentiel retraitement des patients par olaparib) dont l'impact sur les résultats n'est pas exploré.

Les limites de la modélisation de l'efficacité soulevées dans le modèle d'efficience s'appliquent également à l'analyse d'impact budgétaire, notamment l'incertitude sur les probabilités de transition reposant sur un faible nombre d'évènements de l'essai clinique OlympiA. Par ailleurs, du fait du choix de l'industriel de ne pas considérer les traitements post-progression dans l'analyse d'impact budgétaire, aucune possibilité de retraitement par olaparib au stade métastatique en cas de récurrence tardive n'est intégrée dans la modélisation.

En raison de l'ensemble des réserves méthodologiques émises, et notamment sur la prise en compte et la valorisation du test génétique BRCA, l'impact budgétaire proposé demeure incertain, et doit ainsi être lu avec prudence. L'impact financier relatif au test génétique BRCA est difficilement quantifiable au regard des choix retenus par l'industriel, à savoir :

- Les incohérences relevées sur la prise en compte des patients chez qui la mutation BRCA est recherchée, mais qui ne présenteraient pas cette mutation ;
- Les pourcentages de patients testés dans le scénario sans olaparib et dans le scénario avec olaparib qui apparaissent peu plausibles et incertains ;
- La valorisation du test pour la recherche de la mutation des gènes BRCA incertaine et non suffisamment justifiée. Par ailleurs, il est important de souligner qu'une prise en charge à 50 % du coût de ce test est considérée dans le modèle d'impact budgétaire par l'industriel, en raison d'un taux de remboursement observé en 2018 d'environ de moitié des actes déclarés à l'ATIH. Cela implique donc un reste à charge non négligeable pour les établissements.

Toutes choses égales par ailleurs, avec des baisses de [REDACTED] du prix public d'olaparib, l'impact budgétaire est réduit respectivement de 5 %, 14 % et 28 %. Sur un horizon temporel de 3 ans, l'impact budgétaire d'élève à [REDACTED] d'euros, soit une baisse de 49 % environ.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix public de [REDACTED] € TTC par boîte, sur un horizon temporel de 43 ans, le RDCR d'olaparib par rapport à la surveillance active est estimé à 35 329 €/QALY dans le sous-groupe histologique TNBC et à 23 950 €/QALY dans le sous-groupe histologique HR+/HER2-. Bien que la structure du modèle permette de refléter l'histoire naturelle de la pathologie, le niveau de RDCR estimé dans l'analyse est à interpréter avec précaution au regard :
 - de l'absence de possibilité de retraitement par olaparib au cas de récurrence tardive en analyse de référence ;
 - des limites méthodologiques liées notamment à l'absence de prise en compte de la capécitabine comme comparateur, et le manque de robustesse des probabilités de transition estimées ;
 - de l'incertitude autour de la prise en compte des traitements au stade métastatique.
- L'introduction sur le marché de l'inhibiteur de PARP olaparib dans l'indication évaluée entraîne une augmentation des dépenses cumulées sur 5 ans d'environ [REDACTED] d'euros pour le traitement de 4 188 patients.

La CEESP souhaite attirer l'attention sur un potentiel changement dans la prise en charge des patients d'un point de vue organisationnel. Dans la mesure où la mise sous traitement par olaparib est conditionnée par la présence de la mutation germinale BRCA. Une incertitude non négligeable demeure dans l'estimation de cet impact budgétaire. La part de l'impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie liée à la recherche de la mutation BRCA est difficilement quantifiable en raison des facteurs suivants :

- l'incertitude autour du nombre de tests réalisés pour la recherche de la mutation BRCA ;
- la place du test génétique BRCA dans la stratégie de prise en charge des patients qui pourrait être modifiée ;
- d'une possible évolution sur le coût du test BRCA et de sa prise en charge financière. En effet, à ce jour, le test BRCA est pris en charge hors nomenclature (acte RIHN). Dans l'analyse principale, l'industriel ne considère que 50 % du coût du test BRCA, compte tenu d'un reste à charge de 50 % pour les établissements.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter et/ou confirmer :

- L'impact de l'efficacité de l'olaparib à moyen/long terme dans l'indication évaluée sur la survie sans maladie ainsi que la survie globale des patients ;
- La répartition des traitements au stade métastatique en pratique courante française ;
- Les scores d'utilité associés aux états de santé des patients dans les différents états modélisés (survie sans maladie, récurrence loco-régionale, récurrence métastatiques proche et/ou à distance de l'initiation du traitement adjuvant).

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'efficacité

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|---|---|---|----|
| Choix structurants | | | |
| Exclusion de la capécitabine reposant notamment sur sa faible utilisation en vie réelle dans l'indication, mais l'appréciation de son taux d'utilisation est incertaine et limite la portée des conclusions de l'analyse de l'efficacité. | - | | |
| Modélisation | | | |

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|--|---|---|----|
| Transposabilité entre la population simulée et la population en pratique courante française incertaine au regard des différences en termes de sévérité de la maladie, dont l'impact sur les résultats n'est pas discuté. | - | | |
| Absence de possibilité de retraitement par un inhibiteur de PARP après une récurrence métastatique tardive. Ce choix n'est cliniquement pas recevable et favorise le produit évalué. | | + | |
| Hypothèse simplificatrice d'un risque constant dans l'estimation de la probabilité de transition vers la récurrence métastatique incertaine, mais dont l'analyse de sensibilité en scénario montre un impact limité sur le RDCR. | - | | |
| Manque de robustesse dans l'estimation de probabilités de transition, en particulier les TP1, TP4, et TP5 reposant notamment sur un faible nombre d'évènements observés introduisant de l'incertitude dans la modélisation. | | + | |
| Mesure et valorisation des états de santé | | | |
| Manque de documentation sur le modèle mixte à mesures répétées (type de récurrence [non métastatique/métastatique], choix des covariables). | | + | |
| Mesure et valorisation des coûts | | | |
| Répartition des traitements au stade métastatique incertaine, dont l'exploration de l'incertitude est limitée. | - | | |
| Validation | | | |
| Manque de discussion sur l'exercice de validation externe proposé. | - | | |
| Résultats et analyses de sensibilité | | | |
| Analyse de sensibilité probabiliste fondée sur un nombre d'itérations insuffisant pour assurer la convergence du RDCR probabiliste estimé et retenu en analyse de référence. | - | | |

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

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|---|---|---|----|
| Hypothèse simplificatrice d'absence de traitements post-progression dans l'analyse, conduisant à ne pas considérer la possibilité de retraitement par olaparib en cas de récurrence tardive. | | + | |
| Incohérences relevées entre la documentation de l'échange technique et la modélisation relative à l'intégration du coût du test pour la recherche de la mutation BRCA pour les patients testés mais qui ne présenteraient pas cette mutation. | - | | |
| Valorisation du test pour la recherche de la mutation des gènes BRCA incertaine et non suffisamment justifiée. | - | | |
| Manque de plausibilité des hypothèses inhérentes à la recherche de la mutation BRCA chez les patients, rendant l'impact du coût du test BRCA sur les dépenses difficilement quantifiable (que ce soit dans le scénario sans olaparib ou dans le monde avec olaparib). | | + | |

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

| Objet | Description |
|--------------------------------------|---|
| Traitement | LYNPARZA (olaparib) 100 et 150 mg, comprimé pelliculé |
| Laboratoire | AstraZeneca |
| Domaine thérapeutique | Oncologie solide |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Listes concernées | Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2) |
| Indication de l'AMM | AMM centralisée en date du 02/08/2022 En monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (3). |
| Indication demandée au remboursement | « LYNPARZA (olaparib) est indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante » |
| SMR revendiqué | Important |
| ASMR revendiquée | II (important) dans la stratégie thérapeutique |
| Statut particulier | Sans objet |
| Accès précoce | Pré-AMM : 31/03/2022 LYNPARZA (olaparib) fait toujours l'objet d'un accès précoce depuis l'obtention de l'AMM dans l'indication évaluée. Indication : En monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. |
| Prix publié au J.O. | LYNPARZA 100 mg (olaparib), comprimés pelliculés (B/112) (laboratoires ASTRAZENECA) : 4 196,08 € PFHT 4 417,08 € PTTC NB : prix identique pour le dosage suivant : LYNPARZA 150 mg (olaparib), comprimés pelliculés (B/112) (laboratoire ASTRAZENECA) Coût de traitement annuel par patient : environ ████████ € TTC (coût associé au traitement par LYNPARZA (hors honoraires de dispensation) |
| Population cible | Population cible : de 1 900 patients par an. |
| Dépense moyenne/patient | Dépense moyenne : ████████ € TTC par an par patient |
| Montant remboursable | |

| | |
|--|--|
| CA annuel | CA dans l'indication : ██████ en 2 ^{ème} année pleine de commercialisation (non actualisé suite à l'échange technique) CA toutes indications confondues : environ ██████ d'euros TTC en 2 ^{ème} année pleine de commercialisation (non actualisé suite à l'échange technique) |
| Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel | Sans objet |

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

* 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 | L'olaparib est un inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP). Les cellules exprimant une mutation BRCA1/2 y sont particulièrement sensibles. Les PARP permettent la signalisation des lésions de l'ADN simple brin. Elles se lient à l'ADN monocaténaire et induisent la synthèse d'une chaîne de PARP qui agit comme signal pour déclencher la réparation, et cela pour plusieurs voies de réparation des cassures simple brin et double-brin de l'ADN. Dans ce contexte, l'inhibition des enzymes PARP empêche la réparation des cassures simple brin qui ne pourront pas être réparées dans une cellule déficiente pour la voie de recombinaison homologue, engendrant la mort cellulaire. En inhibant les enzymes PARP, dont PARP-1, PARP-2 et PARP-3, l'olaparib provoque l'apoptose des cellules tumorales avec mutation des gènes BRCA 1 ou 2 (mBRCA1/2), déficientes dans le processus de recombinaison homologue. (4) |
| Pathologie concernée | <p>Epidémiologie</p> <p>Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Le cancer du sein représente 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus(5). Cependant la prévalence des cancers du sein ayant une mBRCA1/2 est comprise entre 5 et 10%.</p> <p>L'incidence et la mortalité du cancer du sein augmentent avec l'âge. En 2018, l'incidence était respectivement de 127,8 et 342,5 pour 100 000 patients-année à 40 et 80 ans, alors que la mortalité était de 10,1 et de 123,3 pour 100 000 patients-année à 40 ans et 80 ans, respectivement (9).</p> <p>Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018 (10). L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et au décès de 74 ans.</p> <p>Le stade d'évolution du cancer du sein est déterminé selon la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (11). Elle est basée sur l'évaluation de la taille et du degré d'infiltration de la tumeur primaire (T), de l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et de la présence de métastases à distance (M). Le cancer du sein est alors classé selon le stade de développement au diagnostic : précoce (sans dissémination à distance), localement avancé (tumeur limitée au sein et ganglions loco-régionaux) et métastatique. Le cancer du sein à un stade précoce ou localement avancé est un cancer du sein invasif.</p> <p>La récurrence à distance reste fréquente chez les patients diagnostiqués d'un cancer du sein au stade précoce. Le cancer évolue alors d'une maladie cancéreuse localisée et curable à un cancer avancé et/ou métastatique, stade incurable de la maladie, pour lequel il y a une diminution substantielle de la survie à 5 ans (23 % au stade métastatique vs 84 % à 99 % en stade précoce selon l'atteinte ganglionnaire) (12,13). Ce pronostic est plus péjoratif pour les patients ayant des métastases à distance que pour ceux avec une récurrence locorégionale. Indépendamment de la présence de mutations BRCA, selon une</p> |

étude sur plus de 10 000 femmes atteintes d'un cancer du sein invasif, respectivement 20 %, 30 % et 36 % des patients avaient des métastases 4, 8 et 12 ans après le diagnostic (14).

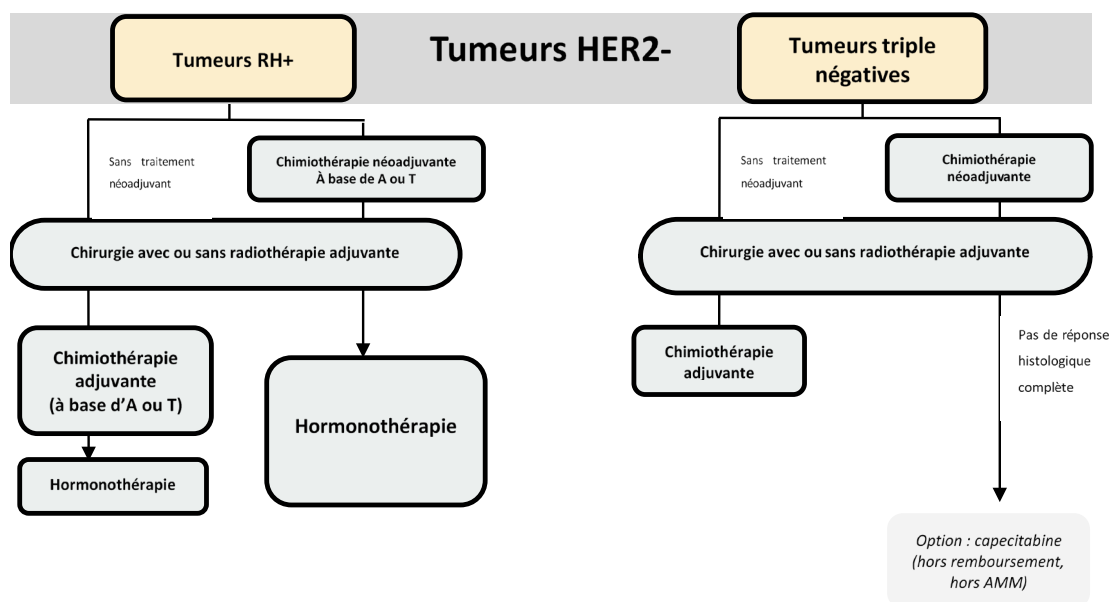
Le pronostic et la cinétique de la récurrence sont également dépendants du phénotype tumoral selon que celui-ci soit HER2 positif ou négatif, hormonosensible ou non (HR+/RH-) ou triple négatif (défini par l'absence ou la faible expression immunohistochimique de HER2 et des récepteurs hormonaux, TN). Ce dernier type de cancer est notamment caractérisé par un surrisque de récurrence précoce : environ 35% des patients développeront une récurrence métastatique 5 ans après leur diagnostic (vs. environ 17% pour les cancers du sein HR+, HER2-) (15,16). Ces récurrences chez les patients TNBC sont de plus souvent associées à des métastases viscérales et/ou cérébrales (17).

La présence de mutations BRCA1/2 (mBRCA1/2) représente un phénotype plus agressif associé à un risque péjoratif supplémentaire (18,19). En effet, ces patients sont plus jeunes au moment du diagnostic, la tumeur est plus fréquemment de haut grade (20), et le risque de métastases cérébrales ou d'atteinte ipsilatérale est plus fréquent, constituant ainsi autant de facteurs péjoratifs (17,21).

D'après l'Institut National Du Cancer (INCa) (22,23) de ces altérations chez une femme accroît le risque de développer un cancer du sein à un âge précoce et un cancer sur le sein controlatéral après diagnostic d'un premier cancer.

Prise en charge thérapeutique

Figure 1 : Stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein précoce HER2- à haut risque de récurrence, d'après les recommandations de l'ESMO 2019



A : anthracyclines, T : Taxanes

Le cancer du sein HER2 négatif est une maladie grave engageant le pronostic vital des patients.

Malgré la prise en charge actuelle à visée curative, reposant sur une chirurgie d'exérèse et d'une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante, le risque de réapparition de la maladie reste important, avec des récurrences le plus souvent métastatiques ayant un impact très défavorable sur l'espérance de vie des patients. La présence d'une mutation BRCA1/2 est de plus associée à l'apparition d'un cancer chez des femmes jeunes, plus à risque de développer un cancer sur le sein controlatéral ou un cancer métastatique, notamment au niveau du système nerveux central (14,19).

Or, au stade de l'utilisation de l'olaparib dans sa nouvelle indication, il n'existe aujourd'hui aucune thérapie personnalisée recommandée dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2-, mBRCA1/2 et à haut risque de rechute.

Ainsi, dans la situation des patients ayant un cancer du sein précoce, HER2-, mBRCA1/2, à haut risque de rechute après un traitement par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, il existe un besoin médical non couvert.

Il existe un besoin de disposer de nouvelles thérapies :

- Permettant de réduire le risque de récurrence et ainsi prolonger la durée de vie sans cancer du patient, et à terme augmenter la survie globale des patients ;

– Tout en maintenant la qualité de vie des patients.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

LYNPARZA est la 1ère et la seule thérapie médicamenteuse personnalisée disposant de résultats robustes sur la survie sans maladie (invasive et à distance) et sur la survie globale, dans la population spécifique des patients, atteints d'un cancer du sein précoce, HER2- et mBRCA1/2 germinale, à haut risque de rechute, pour lesquels le besoin médical n'est pas couvert.

Considérant les résultats obtenus dans l'essai OlympiA, LYNPARZA (olaparib) est le traitement de première intention, en adjuvant pendant 12 mois, dans le traitement du cancer du sein précoce à haut risque de récurrence, HER2- dès lors que le patient a une mutation germinale BRCA1 et/ou 2.

Les études en cours évaluant LYNPARZA (olaparib) dans d'autres indications sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 5 : Essais cliniques en cours

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|------------------------------|---|---------------------------|
| Cancer de la prostate | | |
| PROpel | Evaluer l'efficacité et la tolérance d'olaparib + abiratéronne dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure ou de nouveaux agents hormonaux (NHA) au stade mCRPC. Comparative versus placebo | Q4 2021 |
| Cancer de l'ovaire | | |
| GY005 | Testing the Combination of Cediranib and Olaparib in Comparison to Each Drug Alone or Other Chemotherapy in Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. | Q2/Q3 2023 |
| DUO-O | Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients (DUO-O) | Q2 2023 |

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|--|---------|
| Objectif | | |
| Évaluer l'efficience de Lynparza® (olaparib) dans l'indication demandée au remboursement, soit dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. | L'objectif de l'évaluation est cohérent avec l'AMM obtenu ainsi que l'indication revendiquée au remboursement. | Aucune |
| Choix structurants | | |
| Type d'analyse : ACU + ACE | Conforme. | Aucune |
| Perspective : collective (Assurance maladie et reste à charge des patients) | Le périmètre des coûts intégrés dans l'analyse correspond à une perspective restreinte au système de santé et est conforme aux recommandations de la HAS. | Aucune |
| Horizon temporel : 43 ans L'industriel justifie son choix par : <ul style="list-style-type: none"> – l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge au stade précoce dans l'indication évaluée ; – des objectifs thérapeutiques d'olaparib dans l'indication évaluée (curatif et préventif) ; – des données de survie globale observées dans l'étude CANTO ; – du risque de récurrence stable et limité après 7 ans chez les patients TNBC ; – de l'allongement de l'espérance de vie des patients aux stades métastatiques lié au développement de l'arsenal thérapeutique (avis d'experts). Analyses de sensibilité : <i>Sous-groupe histologique TNBC : 15 ans (RDCR 86 159 €/QALY, +144 %), 20 ans (RDCR 61 956 €/QALY, +75 %) et 30 ans (RDCR 43 183 €/QALY ; + 22 %)</i> | L'horizon temporel à durée limitée (43 ans) est justifié par compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> – l'histoire naturelle de la maladie (prise en charge précoce du cancer du sein ; – l'âge moyen des patients inclus dans l'essai clinique OlympiA (43 ans) ; – l'espérance de vie des femmes françaises - population générale (43 ans environ) ; – la prise en compte d'une hypothèse de rémission à long terme à partir de 7 ans. Le choix d'un horizon temporel long est susceptible de prendre en compte une grande partie de l'impact attendu d'olaparib, mais au prix d'une plus forte incertitude. Des analyses de sensibilité en scénario retenant des horizons temporels plus courts ont été fournies. Une analyse de référence retenant un horizon temporel limité à 43 ans et intégrant une diminution de l'effet traitement dans le temps plausible cliniquement aurait pu être envisagée [cf. analyse critique sur les hypothèses d'extrapolation]. | Aucune |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|---|---------------|
| <p><i>Sous-groupe histologique HR+ : 15 ans (RDCR 59 576 €/QALY, +149 %), 20 ans (RDCR 41 69 1€/QALY, +74 %) et 30 ans (RDCR 28 84 9€/QALY ; + 21 %)</i></p> <p>Actualisation : Taux d'actualisation de 2,5 % jusqu'à la 30^{ème} année de simulation, baisse progressive du taux d'actualisation jusqu'au plancher de 1,5 %.</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sous-groupe histologique TNBC : 0 % (RDCR 21 284 €/QALY, -40 %), 4,5 % (RDCR 50 082 €/QALY, +42%) ;</i> - <i>Sous-groupe histologique HR+/HER2- : 0 % (RDCR 11 554 €/QALY, -52 %), 4,5 % (RDCR 36 908 €/QALY, +54%).</i> | <p>Conforme.</p> | <p>Aucune</p> |
| <p>Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.</p> <p>La population HER2- est composée de deux histologies distinctes, sur lesquels se basent les sous-populations d'analyse, ci-après.</p> <p>Sous-populations d'analyse : par sous-groupe histologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients TNBC (HR-/HER2-) : patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (données cliniques de l'essai clinique OlympiA ITT) ; - Les patients HR+ (HR+/HER2-) : patients dont la tumeur possède des récepteurs hormonaux (données cliniques de l'essai clinique OlympiA ITT). <p>Le plan de simulation est présenté en [Complément C].</p> <p>Analyse complémentaire : par sous-groupe histologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients TNBC (HR-/HER2-) : patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (données cliniques de l'essai clinique OlympiA TNBC) ; - Les patients HR+ (HR+/HER2-) : patients dont la tumeur possède des récepteurs hormonaux (données cliniques de l'essai clinique OlympiA HR+/HER2- et comparateurs spécifiques inclus). <p><i>Analyse de sensibilité : analyse retenant les données ITT de l'essai clinique OlympiA sans distinction de sous-groupes. Une pondération selon la réparti-</i></p> | <p>La population d'analyse présentée est cohérente avec la population de l'AMM et revendiquée au remboursement.</p> <p>Le choix de l'industriel de réaliser une évaluation de l'efficacité d'olaparib spécifique des sous-populations TNBC et HR+ est justifiée notamment en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du surrisque de récurrence identifié chez les patients TNBC précoce (35 % des patients développent une récurrence métastatique 5 ans après leur diagnostic contre environ 17 % pour chez les patients HR+) ; - de l'évolution différenciée du risque de récurrence au cours du temps en fonction du statut histologique. Le risque de récurrence est plus important et concentré sur les 5 à 7 premières années suivant le diagnostic chez les patients TNBC, quand il semble être moins important et constant (20 ans) chez les patients HR+ (24,25) ; - de la prise en charge au stade adjuvant différente entre les deux sous-populations. Les patients HR+ peuvent bénéficier d'une hormonothérapie, non recommandée chez les patients TNBC (26) ; - de la prise en charge au stade métastatique différenciée entre les sous-groupes histologiques (hormonothérapie pour les patients TNBC contre anti-CDK 4/6 pour les patients HR+)(27). | <p>Aucune</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|--|----------------|
| <p>tion des deux sous-groupes histologiques de l'essai clinique OlympiA est appliquée sur les paramètres distinguant ces deux sous-groupes (prise en charge, hypothèse de rémission) (RDCR -4,4 %).</p> | | |
| <p>Options comparées en analyse de référence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention évaluée : Olaparib ; - Comparateurs : Surveillance active. <p>Comparateurs non retenus en analyse de référence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capécitabine : médicament utilisé hors-AMM, et son utilisation repose sur les résultats d'une étude conduite dans une population exclusivement asiatique, pour laquelle le statut BRCA n'est pas connu ; - Pembrolizumab et abémaciclib : en raison d'un développement concomitant ; - Abémaciclib : refus d'accès précoce dans cette indication. <p><i>Analyse complémentaire : par sous-groupe histologique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients TNBC (HR-/HER2-) : Prise en compte des comparateurs capécitabine et pembrolizumab ; - Les patients HR+ (HR+/HER2-) : surveillance active. <p><i>(Modification de la frontière d'efficacité, composée de la capécitabine, de l'olaparib et du pembrolizumab, RDCR olaparib vs. Capécitabine 56 534 €/QALY, +60 %)</i></p> | <p>Le choix des stratégies comparées est correctement décrit par l'industriel.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'exclusion de pembrolizumab est jugée acceptable compte tenu du développement concomitant à celui du pembrolizumab, qui rend la réalisation d'une comparaison indirecte versus olaparib et la surveillance active très incertaine ; - En cohérence avec les experts sollicités par l'industriel et les recommandations, dans le sous-groupe histologique TNBC la capécitabine peut être proposée en pratique clinique et demeure un comparateur de l'analyse. L'industriel discute la faisabilité d'une méta-analyse, et les limites méthodologiques qui y sont associées. Selon l'industriel, peu de données sont disponibles à ce jour afin de documenter le taux de recours à la capécitabine en pratique courante. Ainsi, la part d'utilisation de la capécitabine en pratique courante n'est pas connue ; - La réalisation d'une analyse complémentaire intégrant pembrolizumab et capécitabine, bien qu'exploratoire, explore l'incertitude relative à l'exclusion de ces comparateurs. Toutefois, l'intégration de ces comparateurs conduit à une modification de la frontière d'efficacité alors composée successivement de la capécitabine, l'olaparib et du pembrolizumab (la surveillance active est alors strictement dominée par la capécitabine), et conduisant à estimer à un RDCR du pembrolizumab versus olaparib de 548 034 €/QALY. <p>Ainsi, l'absence de réalisation d'une comparaison indirecte robuste ne permet pas l'intégration de la capécitabine en analyse de référence. Une incertitude demeure quant à l'estimation de de la frontière d'efficacité d'olaparib et interroge sur la portée des conclusions dans l'indication évaluée.</p> | <p>Mineure</p> |
| <p>Modélisation</p> <p>Population simulée : population en intention de traiter (ITT) de l'essai clinique OlympiA, incluant 1 836 patients (dont 142 français) dont les caractéristiques sont présentées ci-dessous.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - La description de la population simulée est claire et dans l'ensemble, cohérente avec la population d'analyse de l'indication faisant l'objet d'une demande de remboursement, notamment en termes d'âge et de répartition selon le score ECOG (0 ; ≥ 1). | |

Tableau 6 : Caractéristiques des patients utilisées dans le modèle (ITT)

| Population | ITT | TNBC | HR+ |
|--------------------------------------|------|------|------|
| Age moyen | 43,3 | 43,3 | 43,2 |
| Poids moyen (kg) | 68,7 | 68,7 | 68,7 |
| Taille moyenne (cm) | 163 | 163 | 163 |
| Surface corporelle (m ²) | 1,71 | 1,71 | 1,71 |

Analyse de la représentativité : OlympiA vs. CANTO (28)

Comparaison des caractéristiques des patients de l'essai clinique OlympiA avec l'étude de vie réelle CANTO (cohorte prospective et longitudinale française incluant des adultes atteints d'un cancer du sein localisé de stade I à III.), dont l'objectif principal est d'identifier les facteurs prédictifs de la toxicité chronique chez des patientes traitées pour un cancer du sein de stade non métastatique (28).

- La population d'OlympiA est globalement comparable à celle identifiée dans CANTO en termes :
 - d'âge au diagnostic : 43 ans (environ) dans les deux études ;
 - du statut ECOG : majorité de patients ECOG 0 dans les deux études (88,7% dans OlympiA, 100% et 96% dans CANTO pour les patients TNBC et HR+/HER2- respectivement) ;
- Des différences peuvent être néanmoins observées concernant :
 - la sévérité des patients plus importante dans OlympiA par rapport à CANTO 21,5% de stade III dans OlympiA, 10,3% et 6,1% dans CANTO pour les patients TNBC et HR+/HER2- respectivement ;
 - le type de chirurgie : part plus importante de chirurgie radicale dans OlympiA par rapport à CANTO (75 % contre 40 % et 47 % pour les patients TNBC et HR+/HER2, respectivement) ;
 - le taux de survie à 48 mois : moins élevé dans OlympiA par rapport à CANTO (76 % dans le bras placebo de l'étude OlympiA, 92 % et 100 % dans CANTO pour les patients TNBC et HR+ respectivement).

NB :

- L'industriel souligne que la population incluse dans OlympiA a reçu une part plus importante de chirurgie radicale (75 %, dans OlympiA, 40 % et 47 %

- L'analyse de la représentativité de la population simulée à la population française, réalisée à partir de l'étude CANTO. Il aurait été intéressant de comparer les caractéristiques des patients français de l'étude OlympiA avec les caractéristiques de la population ITT de l'étude OlympiA, ainsi que l'étude CANTO.
- De manière générale, il ne semble pas y avoir de différences majeures, à l'exception de la sévérité des patients à l'inclusion. En effet, les patients de l'essai clinique OlympiA semblent plus sévères que ceux de l'étude CANTO (répartition non homogène entre les études des patients dans les différents stades de cancer du sein). Une analyse en sous-groupe de l'efficacité d'olaparib en fonction du stade de la maladie des patients aurait pu renseigner l'impact de cette différence sur les résultats. Une discussion sur la transposabilité incertaine au regard des différences sur la sévérité aurait pu être apportée.
- Bien que l'étude CANTO constitue une source pertinente afin d'analyser la représentativité de la population selon les experts cette dernière couvre environ 20 % de la prise en charge nationale (de centres spécialisés), le statut BRCA des patients n'est renseigné que pour 29,8 % des patients, pour lesquels le gène BRCA est muté chez 1,8 %, soit 169 patients (TNBC ou HR+).

Mineure

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|---|---------|
| <p>dans CANTO pour les patients TNBC et HR+/HER2- respectivement), et avait un stade de la maladie plus avancé (22 % de stade III dans OlympiA, 10 % et 6,1 % dans CANTO pour les patients TNBC et HR+/HER2- respectivement). Ces éléments pourraient expliquer en partie les différences de survie observées entre les études OlympiA et CANTO. La comparaison des résultats d'efficacité dans ces deux populations est à interpréter avec précaution. L'étude CANTO est une étude de cohorte prospective, multicentrique (26 centres de cancérologie en France) (29) évaluant la tolérance aux traitements des femmes atteintes de cancer du sein localisé (stade I à IIIA).</p> | | |
| <p>Modèle : Semi-markovien à 5 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDFS (<i>Invasive Disease Free Survival</i>) : survie sans maladie invasive ; - n-mBC (<i>non-metastatic breast cancer</i>) : récurrence non métastatique ; - e-mBC (<i>Early onset metastatic breast cancer</i>) : récurrence métastatique précoce ; - L-mBC (<i>Late onset metastatic breast cancer</i>) : récurrence métastatique tardive ; - Décès. <p>Figure 2 : Structure du modèle</p> <p>L'industriel justifie le choix de ce type de modèle par :</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Le choix du type de modèle est clairement présenté par l'industriel et justifié au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et de la nature du traitement évalué (i.e. traitement adjuvant). Des modèles de type markovien ont également été soumis à la CEESP dans un contexte adjuvant (cf. les avis relatifs à l'évaluation économique de Keytruda (30), Tafinlar (31) et Kadcylya (32)). La structure du modèle permet de prendre en compte dans les probabilités de transition le temps écoulé depuis l'entrée du patient dans un état spécifique. - Le type de modèle retenu distingue le type de récurrence permettant de considérer une prise en charge des patients différenciée selon la récurrence (nmBC, emBC, lmBC). Le pronostic des patients est aggravé en présence de métastases. Cette structure de modèle implique toutefois la disponibilité de données cliniques robustes permettant de documenter les probabilités de transitions entre les multiples états de santé. A date, le suivi de l'essai OlympiA ne permet de documenter certaines de ces transitions avec certitude en raison du faible nombre d'événements observés [cf. méthode d'estimation des probabilités de transition]. Ainsi, au regard des éléments présentés, un modèle limitant le nombre d'états de santé aurait pu être discuté. | Aucune |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – La nécessité de prendre en compte plus de 3 états de santé dans le modèle afin de refléter l'histoire naturelle de la maladie ; – La non-disponibilité des courbes de KM des fonctions de survie pour les différents comparateurs ; – L'importance de prendre en compte des lignes de traitement successives dans la modélisation. | | |
| <p>Événements intercurrents</p> <p>Événements indésirables (EI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sélection des EI : de grade ≥ 3 avec une fréquence ≥ 1 %. Estimation des fréquences associées aux EI prenant en compte leur récurrence. Au total, prise en compte d'environ 66 % et 27 % des effets indésirables grade ≥ 3 pour les bras olaparib et traitement de fond, respectivement. – Impact sur l'utilité appliqué au 1^{er} cycle du modèle et les coûts. <p>Arrêts de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Arrêt observé dans l'essai clinique OlympiA – utilisation des courbes de la durée avant arrêt du traitement (<i>Time to treatment discontinuation</i> [TTD]). Les arrêts à la demande du patient, en raison de la tolérance au traitement, de récurrence de la maladie ou du décès du patient, sont captés par les KM de la TTD. | [Cf. méthode d'estimation des événements intercurrents.] | [Cf. méthode d'estimation des événements intercurrents] |
| <p>Gestion de la dimension temporelle</p> <ul style="list-style-type: none"> – Durée de simulation : 43 ans – Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle – Hypothèses de modélisation : <ul style="list-style-type: none"> • Etat « iDFS » : <ul style="list-style-type: none"> - Sous-population HR+/HER2- : risque de récurrence constant sur l'horizon temporel ; - Sous-population TNBC : hypothèse de guérison à 7 ans considérant un risque de récurrence annuel de 0,5 % annuel au-delà. • Aucune rémission n'est envisagée lorsqu'une récurrence a eu lieu, après un événement non métastatique, une récurrence est suivie du stade métastatique ; • Caractérisation de la récurrence métastatique (précoce, tardive) à 36 mois ; • Transition de l'état « iDFS » vers « récurrence métastatique » ou « récurrence non métastatique » ou « décès » irréversible ; | <ul style="list-style-type: none"> – Une longue durée de simulation (43 ans) est retenue afin de capturer les différentiels de coûts et de résultats ainsi que l'impact de l'hypothèse de guérison [cf. analyse critique de l'horizon temporel]. – La durée des cycles d'un mois est acceptable, bien qu'elle ne corresponde pas au rythme d'administration d'olaparib (administration quotidienne). Ce choix simplifie l'intégration des coûts d'acquisition et administration des autres traitements. – Pour le sous-groupe histologique TNBC, l'hypothèse de guérison à 7 ans retenue en analyse de référence semble cohérente avec les données issues de la littérature et l'histoire naturelle de la pathologie. Le suivi médian de l'essai clinique OlympiA de 3,5 ans ne permet pas valider cette hypothèse à ce jour. Bien que le temps à partir duquel cette guérison complète est appliquée soit variable suivant la source de données utilisée (autour de 5 – 8 ans), l'hypothèse retenue est acceptable, et l'impact d'un délai de 5 ans sur les résultats est faible (+1,7 %). L'absence d'une hypothèse de guérison n'est en revanche pas testée. | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve | | | | |
|---|--|-------------------|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Surrisque de mortalité appliqué par rapport à la mortalité de la population générale pour la transition de l'état « iDFS » vers « décès » ; • Absence de retraitement par un anti-PARP en cas de récurrence métastatique tardive des patients. L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ; • Scores d'utilité constants dans le temps et indépendants du traitement reçu. <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <p><i>Sous-population TNBC effet traitement nul après le suivi de l'essai clinique OlympiA (RDCR +1,4 %) ; effet traitement décroissant d'olaparib entre 1 an et 6,5 ans (RDCR +30,1 %) ; délai de 2 ans pour la récurrence précoce/tardive (RDCR-3,9 %) ; délai de 4 ans pour la récurrence précoce/tardive (RDCR +2,9 %) ; délai de 5 ans pour la rémission complète (RDCR +1,7%).</i></p> <p><i>Sous-population HR+/HER2- effet traitement nul après le suivi de l'essai clinique OlympiA (RDCR +2,7 %) ; effet traitement décroissant d'olaparib entre 1 an et 6,5 ans (RDCR + 23 %) ; délai de 2 ans pour la récurrence précoce/tardive (RDCR-12,1 %) ; délai de 4 ans pour la récurrence précoce/tardive (RDCR+10 %).</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> – En analyse de référence, il est considéré un maintien de l'effet traitement dans le temps. Cette hypothèse demeure une hypothèse très forte, compte tenu de la durée de simulation longue et des données cliniques disponibles. Le faible impact sur les résultats (+1,7 %) de l'analyse simulant un effet traitement nul après le suivi de l'essai est expliqué par l'hypothèse de rémission complète à 7 ans pour le sous-groupe TNBC. Il se pose alors la question de retenir le suivi maximal dans l'essai clinique OlympiA, très éloigné du suivi médian (6,5 ans versus 2,5 ans pour l'iDFS et 3,5 ans pour la SG). En revanche, l'impact de +2,7 % sur le RDCR pour le sous-groupe HR+/HER2- questionne, d'autant plus qu'une majorité de patients sont encore dans l'état iDFS à 10 ans. – Concernant le surrisque de mortalité, la justification repose sur l'avis d'experts sollicités lors du comité scientifique, et sur des articles issus de la littérature qui ne présentent que peu d'informations pertinentes. Bien que son intégration demeure incertaine, il est appliqué indépendamment du traitement, et n'est a priori pas de nature à favoriser le traitement évalué. – L'absence d'un retraitement par un anti-PARP en cas de récurrence tardive n'est pas recevable. Cette possibilité a été notamment évoquée lors d'un comité scientifique international réalisé par l'industriel. De plus, certains patients ont été retraités par un inhibiteur de la PARP après une récurrence métastatique dans l'essai clinique OlympiA. Ce choix favorable au produit évalué est d'autant plus problématique que les traitements au stade métastatique tardif ont un poids important sur les coûts totaux. Sous l'hypothèse incertaine d'une répartition des traitements métastatiques identique entre les deux bras de traitements, l'analyse de sensibilité en scénario montre une augmentation de 8 % et de 89 % du RDCR dans les sous-groupes histologiques TNBC et HR+/HER2- respectivement. | Importante | | | | |
| <p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition / des courbes de survie</p> <p>Sources de données : les données de l'essai clinique OlympiA, études issues de la littérature, à savoir l'essai clinique OlympiAD, la publication de Collins et al, et l'essai clinique KEYNOTE-355.</p> <p>Tableau 7 : Sources des données cliniques utilisées pour alimenter le modèle</p> <table border="1" data-bbox="152 1327 981 1378"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 1327 622 1378">Probabilité de transition</th> <th data-bbox="622 1327 981 1378">Source de données</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> | Probabilité de transition | Source de données | | | <p>Estimation des probabilités de transition de l'état issues de « survie sans maladie invasive »</p> <p>La méthode d'estimation des probabilités de transition (TP 1 à 3) repose sur une équation prenant en compte le caractère compétitif des événements auxquels les patients dans l'état iDFS sont exposés dans l'essai clinique OlympiA pour les bras olaparib et surveillance active. Cette méthode permet de prendre en compte une répartition des risques cause-spécifiques à partir des données de survie sans maladie invasive entre la récurrence non métastatique, la récurrence métastatique et décès.</p> <p>La plupart des patients ayant une récurrence aurait une récurrence métastatique dans le modèle, cette hypothèse est soutenue par les données cliniques observées d'OlympiA.</p> | |
| Probabilité de transition | Source de données | | | | | |
| | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|---|---|---|---------|
| TP1 | « iDFS » à « récurrence non métastatique » | iDFS, OlympiA | <p>Le rapport entre les récurrences précoces et à distance supposé constant sur l'horizon temporel demeure une hypothèse forte. Cependant, les résultats d'une régression logistique décrivant les facteurs liés à la récurrence à distance, souligne que le temps est significativement associé à l'évènement « récurrence métastatique » et ne confirme pas cette hypothèse simplificatrice du rapport constant entre la survie sans maladie et la récurrence à distance. L'analyse de sensibilité en scénario soutient un impact limité sur le RDCR, à savoir -1,6 % dans le sous-groupe TNBC et +7,4% dans le sous-groupe HR+/HER2-. A la suite de l'échange technique, l'extrapolation de la TP 1/2 par une fonction log-normale dans le sous-groupe TNBC est jugée plus appropriée.</p> <p>L'application d'un surrisque de décès aux patients traités par chimiothérapies n'a pas été jugée comme pertinent cliniquement et son intégration est en faveur de l'olaparib. Toutefois l'impact de ce choix s'avère faible au regard des résultats de l'analyse de sensibilité en scénario associée.</p> <p>Estimation des probabilités de transition issues de l'état « récurrence non métastatique »</p> <p>Le recours aux données de l'essai clinique OlympiA pour estimer le risque d'expérimenter une récurrence métastatique après une récurrence non métastatique assure une homogénéité entre les sources de données des probabilités de transition. Néanmoins, cette probabilité ne repose pas directement sur un critère de jugement de l'essai. Malgré le regroupement de l'ensemble des observations de l'essai clinique OlympiA, les probabilités de transitions de l'état « récurrence non métastatique » vers la « récurrence métastatique » reposent sur un pourcentage d'évènements limité (19 %, 15/81).</p> <p>Bien qu'indépendante des bras de traitements, l'estimation de la TP 5 repose sur un très faible nombre d'évènements dans l'essai clinique OlympiA (sur 81 patients ayant eu une récurrence non métastatique, 3 sont décédés sans récurrence au cours du suivi). L'utilisation de données externes afin de renseigner cette transition aurait pu être discutée.</p> <p>Ainsi, il existe une incertitude dans l'estimation de la survie des probabilités de transition TP 4/5.</p> <p>Estimation des probabilités de transition de l'état « récurrence métastatique »</p> <p>Pour l'estimation de la TP 6, l'inclusion ou non des patients ayant rechuté après 36 mois (n = 25) dans l'estimation de la survie post-récurrence métastatique précoce manque de clarté dans le rapport technique. Cependant, une analyse de sensibilité en scénario testant les récurrences après 36 mois souligne l'impact négligeable sur les résultats de ce</p> | Mineure |
| TP2 | « iDFS » à « récurrence métastatique » | iDFS, OlympiA | | |
| TP3 | « iDFS » à « décès » | Mortalité de la population générale Française /surrisque de mortalité | | |
| TP4 | « récurrence non métastatique » à « récurrence métastatique » | DDFS, OlympiA | | |
| TP5 | « récurrence non métastatique » à « décès » | SG, OlympiA | | |
| TP6 | « récurrence métastatique précoce » à « décès » | SG, OlympiA | | |
| TP7 | « récurrence métastatique tardive » à « décès » | Données externes (OlympiAD (33), Collins et al., Keynote 355) | | |

Méthode d'estimation des probabilités de transition

- Les types de récurrences sont considérés comme des évènements compétitifs ;
- Nécessité d'extrapoler les données de survie en raison d'une durée de simulation supérieure au suivi disponible dans l'essai clinique OlympiA ;
- Test de la proportionnalité des risques : non vérifiée, d'où extrapolation indépendante des courbes ;
- Sélection des modèles paramétriques sur l'ajustement visuel des courbes, l'ajustement statistique, et la validité clinique.

Intégration des données cliniques dans la modélisation

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---|-------------------|
| <p>Estimation des probabilités de transition de l'état « survie sans maladie invasive »</p> <p>Probabilités de transition TP1/TP2</p> <ul style="list-style-type: none"> Estimation conjointe en répartissant les risques calculés à partir des données d'iDFS entre les événements de récurrence distante ou non distante pour les deux bras de traitement ; Hypothèse que les proportions de récurrences non distantes et distantes sont constantes dans le temps ; Distinction du risque de récurrence selon le sous-groupe histologique TNBC/HR+/HER2- <p>Tableau 8 : Proportion des récurrences pour TP1 vs TP2</p> <table border="1" data-bbox="147 630 981 922"> <thead> <tr> <th>Proportion des récurrences</th> <th>Source</th> <th>Taux - Olaparib</th> <th>Taux - Placebo</th> <th>Taux - Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Récurrences loco-régionales</td> <td rowspan="2">OlympiA, critère iDFS</td> <td>24,6 % (33/134)</td> <td>23,2 % (48/207)</td> <td>23,8 % (81/341)</td> </tr> <tr> <td>Récurrences distantes</td> <td>75,4 % (99/134)</td> <td>76,8 % (159/207)</td> <td>76,2 % (258/341)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Extrapolation indépendante des courbes (hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée) par une loi log-normale pour les sous-groupes histologiques TNBC/HR+/HER2- <p>Le risque de rémission à long terme est intégré pour les patients du sous-groupe TNBC, avec un risque de récurrence à 7 ans réduit à 0,5 % annuel.</p> <p>Probabilité de transition TP3</p> <ul style="list-style-type: none"> Application d'un surrisque à la mortalité (ratio de mortalité standardisé SMR=2) de la population générale afin de refléter une mortalité spécifique de cette population ayant été opérée et mise sous traitement par chimiothérapie au stade (néo)-adjuvant pour les deux bras de traitement <p>Estimation des probabilités de transition de l'état « récurrence non métastatique »</p> | Proportion des récurrences | Source | Taux - Olaparib | Taux - Placebo | Taux - Total | Récurrences loco-régionales | OlympiA, critère iDFS | 24,6 % (33/134) | 23,2 % (48/207) | 23,8 % (81/341) | Récurrences distantes | 75,4 % (99/134) | 76,8 % (159/207) | 76,2 % (258/341) | <p>choix de modélisation. Le choix de la loi exponentielle n'a toutefois pas été validé lors du second comité scientifique de l'industriel. De plus, l'extrapolation par bras de traitement est discutable, et n'est pas explorée. L'extrapolation par une loi log-normale augmente de 7 - 8 % le RDCR dans les deux sous-groupes histologiques.</p> <p>Le recours à des données externes afin d'estimer la probabilité de passer de l'état « récurrence métastatique tardive » à « décès » est acceptable. La méthode d'intégration de la survie des traitements au stade métastatique tardive (« moyenne pondérée ») est toutefois peu robuste et entourée d'incertitude. Une comparaison indirecte de type méta-analyse, par exemple, aurait été plus appropriée. Cela concerne cependant les traitements ultérieurs, et non directement le traitement évalué.</p> <p>Bien qu'une attention particulière ait été apportée sur la cohérence des sources de données afin de documenter les probabilités de transition, le faible nombre d'évènements parfois observés introduit de l'incertitude dans l'estimation de probabilités de transition.</p> | <p>Importante</p> |
| Proportion des récurrences | Source | Taux - Olaparib | Taux - Placebo | Taux - Total | | | | | | | | | | | | |
| Récurrences loco-régionales | OlympiA, critère iDFS | 24,6 % (33/134) | 23,2 % (48/207) | 23,8 % (81/341) | | | | | | | | | | | | |
| Récurrences distantes | | 75,4 % (99/134) | 76,8 % (159/207) | 76,2 % (258/341) | | | | | | | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|----------------------|---------|
| <p>Les probabilités de transition TP4/5 ont été estimées indépendamment des bras de traitement, en raison du faible nombre d'évènements observés dans l'essai clinique OlympiA.</p> <p>Probabilité de transition TP4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimation en ajustant le modèle au temps écoulé entre une récurrence non métastatique et une récurrence métastatique à distance, les décès sans récurrence étant traités comme un événement de censure. • Extrapolation par une fonction log-normale pour les sous-groupes histologiques TNBC/HR+/HER2- <p>Probabilité de transition TP5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimation en ajustant le modèle au temps entre la récurrence non métastatique et le décès, la récurrence métastatique à distance étant traitée comme un événement censuré. Seuls les patients ayant eu une récurrence non distante pendant le suivi d'OlympiA ont été inclus dans l'analyse ; • Extrapolation par une fonction exponentielle pour les sous-groupes histologiques TNBC/HR+/HER2- ; <p>Estimation des probabilités de transition de l'état « récurrence métastatique »</p> <p>Probabilité de transition TP6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimée d'après la survie observée entre la « récurrence métastatique » et « décès » dans l'essai clinique OlympiA ; • Extrapolation indépendante des courbes (hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée) par une fonction exponentielle pour les sous-groupes histologiques TNBC/HR+/HER2- . <p>Probabilité de transition TP7</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Moyenne pondérée" des probabilités de survie pour les traitements du cancer du sein métastatique BRCA en fonction de la répartition des différents traitements à ce stade (cf section coûts) ; | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|--|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Pour le sous-groupe histologique TNBC, TP7 : moyenne pondérée des probabilités de survie issues du bras chimiothérapie d'OlympiAD, du bras olaparib d'OlympiAD et de l'application du HR de l'étude KEYNOTE-355 (appliqué sur le bras chimiothérapie d'OlympiAD). - Pour le sous-groupe histologique HR+/HER2-, moyenne pondérée des probabilités de survie issues du bras chimiothérapie d'OlympiAD et le traitement par inhibiteur CDK4/6 de Collins et al. <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolation par une fonction log-normale pour les sous-groupes histologiques TNBC/HR+/HER2- des données d'OlympiAD et Collins et al. <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <p><i>Sous-population TNBC : Extrapolation TP 1/2 exponentielle (RDCR-45,7%) ; TP 3 SMR = 1,46 (RDCR -4,6%) ; extrapolation TP 4 exponentielle (RDCR -0,8%) ; extrapolation TP 5 weibull (RDCR +0,2%) ; extrapolation TP 6 log-normale (RDCR +7,7%) ; extrapolation TP 7 exponentielle (RDCR -0,3%) ; Retraitement anti-PARP : 38 089 €/QALY.</i></p> <p><i>Sous-population HR+/HER2- : Extrapolation TP 1/2 exponentielle (RDCR - 94%) ; TP 3 SMR = 1,46 (RDCR - 4,8%) ; extrapolation TP 4 exponentielle (RDCR -1,6%) ; extrapolation TP 5 weibull (RDCR -0,4%) ; extrapolation TP6 log-normale (RDCR +7,3%) ; extrapolation TP7 exponentielle (RDCR +0%) ; extrapolation TP 7 exponentielle pour Collins et al (RDCR -0,3%) ; Retraitement anti-PARP : 45 210 €/QALY.</i></p> | | |
| <p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Événements indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sélection des EI de grade ≥ 3 avec une fréquence ≥ 1 % dans l'essai clinique OlympiA ; - Estimation extraite de l'essai clinique OlympiA avec prise en compte de la récurrence <p>Arrêt de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intégration de la courbe de <i>TTD</i> issue de l'essai clinique OlympiA pour le bras olaparib. <p><i>Analyse de sensibilité : sans objet.</i></p> | <p>Événements indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bien que la méthode de sélection et d'intégration des EI soit clairement détaillée, le seuil d'incidence des EI permet de simuler 67 % du total des EI de grade ≥ 3 pour le bras olaparib et ne reflète pas totalement le profil de tolérance associé à l'intervention évaluée. Néanmoins, le produit évalué n'est pas favorisé par rapport au bras placebo. <p>Durée de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le recours à la <i>TTD (Time to treatment discontinuation)</i> pour le bras pembrolizumab est acceptable. L'absence d'analyse en scénario explorant l'incertitude sur | Aucune |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|---|---------|
| | la durée de traitement par olaparib est regrettée. La durée maximale prévue au RCP aurait pu être explorée en analyse de sensibilité. | |

Validation

Validation interne :

- Contrôle qualité du modèle (notamment formules, inputs, probabilités des traces de Markov, application des HR, impact des coûts et des utilités) ;

Validation externe :

- Comparaison des données d'IDFS et de SG par bras de traitement de l'essai clinique OlympiA avec des données d'IDFS et de SG issues de la littérature portant sur des patients proches de l'indication évaluée, notamment :
 - CREAT X : population ITT et TNBC / intervention : capécitabine et contrôle ;
 - CIBOMA : population TNBC / intervention : capécitabine et contrôle ;
 - MonarchE : population : HR+ / intervention : abémaciclib et contrôle ;
 - KEYNOTE-522 (34) : population : TNBC / intervention : pembrolizumab et contrôle ;
 - Liedtke et al. (35) : population : TNBC et non TNBC ;
 - Dent R et al. (15) : cancer du sein invasif précoce, population : TNBC et autres ;
 - Pan H et al. (36) : population HR+ N0, N1-3 et N4-9 ;
 - Ingrid A. Mayer et al. (37) : TNBC (néoadjuvant) / intervention platine et capécitabine ;
 - Schneider et al : TNBC (néoadjuvant) / intervention : thérapie ciblée et choix du praticien ;
 - Joensuu et al. (38) : population TNBC et HR+ (adjuvant) / intervention : capécitabine et contrôle

Le tableau figurant les résultats d'IDFS et de SG est présenté en [complément C - Validation].

Validation croisée : non présentée .

L'exercice de validation interne du modèle porte sur le travail de vérification technique du modèle, mais a été complété par une comparaison des simulations et des données introduites dans le modèle à la suite de l'échange technique. Dans le sous-groupe histologique TNBC, une sous-estimation d'environ 9 % des données d'IDFS modélisées à 4 ans pour le bras surveillance active sont à noter par rapport aux données de l'essai clinique OlympiA, favorisant le produit évalué.

Bien que l'exercice de validation externe soit clairement présenté, l'écart de survie globale observé entre les données modélisées et issues de la littérature n'est ni commenté ni justifié. Les données d'IDFS auraient pu être davantage discutées.

Pour rappel, le statut BRCA des patients inclus dans l'essai clinique CIBOMA n'est pas connu et l'essai CREATE-X a été conduit dans une population exclusivement asiatique, limitant l'interprétation des similitudes et des différences observées entre les résultats des études.

Les choix et les hypothèses de modélisation entre l'étude proposée par l'industriel et les évaluations soumises auprès du NICE et du CADTH dans l'indication évaluée aurait pu être proposée.

Mineure

Estimation de l'utilité

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve | | | | | | |
|---|---|-------------------|-----------------|---|-------|-------|--|--|
| <p>Les données d'utilité intègrent la qualité de vie liée à la pathologie et à la survenue des événements indésirables.</p> <p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Essai clinique OlympiA : recueil de données au cours de l'essai clinique via les questionnaires EORTC QLQ-C30 et FACIT-Fatigue à l'inclusion puis 6, 12, 18 et 24 mois. – Essai clinique OlympiAD : recueil de données au cours de l'essai clinique via le questionnaire EORTC QLQ-C30 à l'inclusion puis toutes les 6 semaines jusqu'à progression. Essai ayant évalué olaparib chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2- avec mutation des gènes BRCA1/2 et précédemment traités par chimiothérapie. – Etudes issues de la littérature (désutilités liées aux EI) <p>Méthode d'estimation des scores d'utilité</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Etats « survie sans maladie invasive » et « récurrence non métastatique »</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mapping de Longworth et al utilisé pour transformer les données EORTC QLQ-C30 de l'essai clinique OlympiA en EQ-5D-3L au tarif français (Chevalier et al.) puis analyse via un modèle mixte à mesures répétées ; – <i>Etat « récurrence métastatique »</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mapping de Longworth et al utilisé pour transformer les données EORTC QLQ-C30 de l'essai clinique OlympiAD en EQ-5D-3L au tarif français (Chevalier et al.2013) puis analyse via un modèle mixte à mesures répétées ; – Aucun ajustement sur l'âge n'est retenu en analyse de référence ; – Application de désutilités liées aux EI au 1^{er} cycle du modèle issues de la littérature ou hypothèses [cf complément C]. | <ul style="list-style-type: none"> – L'approche générale retenue en analyse de référence dans l'estimation des scores d'utilité des différents états de santé (mapping du questionnaire EORTC QLQ-C30 vers l'EQ-5D-3L) est acceptable. <p>Initialement, le recours à une fonction de mapping du questionnaire EORTC QLQ-C30 vers l'EQ-5D-5L (Meunier et al.) ne permettait pas de disposer de données de qualité de vie plausibles cliniquement.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le choix de considérer les données d'utilité valorisées à partir des données de qualité de vie de l'essai clinique OlympiAD est acceptable au regard du faible nombre de d'observations disponibles dans l'essai clinique OlympiA pour les sous-états « récurrence métastatique », et de la cohérence des caractéristiques des populations des deux essais cliniques. – Le choix d'un modèle mixte à mesures répétées pour estimer les scores d'utilité est justifié. Cependant, la description du modèle retenu n'est que partiellement documentée dans l'annexe fournie : <ul style="list-style-type: none"> • Un seul modèle a été présenté par l'industriel, sans justification de covariables incluses ou exclues. La réalisation de modèles alternatifs aurait pu être discutée. Le statut de la récurrence (précoce/tardive) est intégré comme covariable, mais le type de récurrence considéré (non métastatique/métastatique) n'est pas précisé. • Bien que le statut de la récurrence représente un facteur qui impacte la qualité de vie de manière statistiquement significative (selon les résultats de la régression), un score d'utilité identique est retenu pour les états de santé « iDFS » et « récurrence non-métastatique ». La contribution d'association de patients partagée par l'industriel souligne également un fort impact sur la qualité de vies des patients associés à un résultat du test BRCA positif. • Les valeurs absolues obtenues et retenues en analyse de référence semblent élevées en comparaison avec les données de la littérature (39–43). <p>Au regard de la durée de simulation longue, l'application de scores d'utilités non ajustés sur l'âge est discutable en analyse de référence. En effet, au regard de l'horizon temporel de 43 ans, et des valeurs élevées des utilités observées dans l'essai clinique, l'impact du vieillissement sur la qualité de vie aurait pu être privilégié en analyse de référence. L'analyse de sensibilité en scénario intégrant des utilités ajustées sur l'âge des patients augmente le RDCR de 9,2 % dans la sous-population TNBC et de 8 % dans la sous-population HR+/HER2-.</p> | <p>Importante</p> | | | | | | |
| <p>Tableau 9 : Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> <th>Erreur standard</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>« Survie sans maladie invasive » et « Récurrence non métastatique »</td> <td>0,819</td> <td>0,002</td> </tr> </tbody> </table> | Etat de santé | Utilité | Erreur standard | « Survie sans maladie invasive » et « Récurrence non métastatique » | 0,819 | 0,002 | | |
| Etat de santé | Utilité | Erreur standard | | | | | | |
| « Survie sans maladie invasive » et « Récurrence non métastatique » | 0,819 | 0,002 | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|-------|-------|----------------------|---------|
| « Récurrence métastatique » précoce et tardive | 0,788 | 0,006 | | |
| <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <p><i>Sous-population TNBC : données utilités UK OlympiA (Crott & Briggs et al.) & Lidgren et al (RDCR -9,8 %) ; utilités avis CEESP KEYTRUDA/KISQALI (RDCR -1,5 %) ; absence de désutilités liées aux EI (RDCR -13,2 %) ; données utilités UK (Verrill et al) (RDCR +8,1 %) ; ajustement des données d'utilité sur l'âge (+9,2 %).</i></p> <p><i>Sous-population HR+/HER2- : données utilités UK OlympiA (Crott & Briggs et al.) & Lidgren et al (RDCR -7,9 %) ; utilités avis CEESP KEYTRUDA/KISQALI (RDCR -0,8 %) ; absence de désutilités liées aux EI (RDCR -13,5 %) ; données utilités UK (Verrill et al) (RDCR +9,9 %) ; ajustement des données d'utilité sur l'âge (+8,3 %).</i></p> | | | | |

Estimation des coûts

Les postes de consommation de ressources pris en compte dans le modèle incluent :

- les coûts d'acquisition des traitements reçus dans les différents états du modèle (iDFS, récurrence non-métastatique, récurrence métastatiques précoce et récurrence métastatiques tardive) ;
- les coûts du test BRCA ;
- les coûts d'administration des traitements ;
- les coûts de suivi de la maladie ;
- le coût du recours aux interventions chirurgicales et radiothérapies ;
- les coûts spécifiques à certains états de santé, à savoir :
 - suivi de la pathologie dans l'état iDFS ;
 - suivi de la pathologie dans l'état récurrence non-métastatique ;
 - suivi de la pathologie dans l'état récurrence métastatiques ;
- les coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- les coûts des traitements ultérieurs ;
- les coûts du transport sanitaire ;
- les coûts liés à la fin de vie pour l'état « décès ».

- L'identification des ressources consommées et leur valorisation sont clairement présentées, cependant la valorisation du test BRCA et la prise en compte des traitements au stade de récurrence métastatique tardive posent question.
- La répartition des lignes de traitement au stade de récurrence métastatique tardive repose sur les recommandations de l'ESMO (26) et l'avis d'experts. Des différences sont parfois identifiées entre les choix retenus dans le modèle et avec les recommandations cliniques. Il est rappelé que le niveau de preuve associé aux avis d'experts est faible. De manière générale, la répartition des traitements au stade métastatique est empreinte d'incertitude. Les recommandations internationales ainsi que le compte rendu du premier comité scientifique présentent les inhibiteurs de PARP (olaparib) comme des options thérapeutiques pertinentes pour la sous-population TNBC au stade de récurrence métastatique tardive. Toutefois la répartition des traitements simulée (cf. Tableau 11) ne permet pas aux patients, ayant bénéficié d'olaparib au stade adjuvant, d'être traités par olaparib au stade métastatique à distance. Les choix retenus par l'industriel ne sont pas conservateurs et favorisent l'olaparib. Concernant le coût du BRCA, la valorisation du test BRCA n'est pas appropriée (882 € retenu en analyse de référence, versus 1 503 € attendu) (cf. analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire).
- Comme présenté en section « hypothèses d'extrapolation » (gestion dimension temporelle), l'industriel n'a pas retenu l'hypothèse de retraitement par olaparib des

Mineure

| Évaluation déposée par l'industriel | | Analyse critique SEM | | Réserve | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------------------------------------|---|--|--|-----------------|---|--|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------|---|------------------------------------|---|------------------------------------|--|--|
| <p>Tableau 10 : sources de données pour l'estimation des coûts</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mesure des ressources consommées</th> <th>Valorisation des coûts unitaires</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Etude Optisoins01 (étude prospective multicentrique française mesurant les coûts directs médicaux et non médicaux de patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce 1 an suivant le diagnostic (Héquet, 2019 (44)). Avis économiques publiés dans des indications similaires ; Avis d'experts (comité scientifique). </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Base de données de l'assurance maladie (BdM IT) ou Journal Officiel de la République Française (acquisition des traitements) ; tarifs des actes (Assurance maladie, biologie et imagerie médicale) ; Hospitalisations : ENC ou tarifs des GHS ; Rapport de la Cour des Comptes (juin 2016 (45)). </td> </tr> </tbody> </table> <p>La répartition des traitements pris en compte pour l'état « récurrence métastatique tardive » est présentée en [Complément C].</p> <p>Tableau 11 : Répartition des traitements au stade de récurrence métastatique tardive</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Histo- logie</th> <th colspan="2">Patient ayant reçu Olaparib en maintenance après chimiothérapie au stade adjuvant</th> <th colspan="2">Patients ayant reçu une chimiothérapie seule au stade adjuvant</th> </tr> <tr> <th>1^{ère} ligne</th> <th>2^{ème} ligne</th> <th>1^{ère} ligne</th> <th>2^{ème} ligne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TNBC</td> <td>Pembro- lizumab + paclitaxel : 38% Chimio. Seule : 62%</td> <td>Sacituzumab govitecan : 100%</td> <td>Inhibiteur de PARP (olapa- rib, talozapa- rib) : 62% Pembro- lizumab +</td> <td>sacituzumab govitecan : 100%</td> </tr> </tbody> </table> | | Mesure des ressources consommées | Valorisation des coûts unitaires | <ul style="list-style-type: none"> Etude Optisoins01 (étude prospective multicentrique française mesurant les coûts directs médicaux et non médicaux de patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce 1 an suivant le diagnostic (Héquet, 2019 (44)). Avis économiques publiés dans des indications similaires ; Avis d'experts (comité scientifique). | <ul style="list-style-type: none"> Base de données de l'assurance maladie (BdM IT) ou Journal Officiel de la République Française (acquisition des traitements) ; tarifs des actes (Assurance maladie, biologie et imagerie médicale) ; Hospitalisations : ENC ou tarifs des GHS ; Rapport de la Cour des Comptes (juin 2016 (45)). | Histo- logie | Patient ayant reçu Olaparib en maintenance après chimiothérapie au stade adjuvant | | Patients ayant reçu une chimiothérapie seule au stade adjuvant | | 1 ^{ère} ligne | 2 ^{ème} ligne | 1 ^{ère} ligne | 2 ^{ème} ligne | TNBC | Pembro- lizumab + paclitaxel : 38% Chimio. Seule : 62% | Sacituzumab govitecan : 100% | Inhibiteur de PARP (olapa- rib, talozapa- rib) : 62% Pembro- lizumab + | sacituzumab govitecan : 100% | <p>patients dans l'état récurrence métastatique tardive. Si aucune étude n'a aujourd'hui permis d'évaluer l'intérêt d'un retraitement par anti-PARP au stade métastatique, le retraitement par olaparib des patients après récurrence métastatique tardive est cliniquement plausible selon l'avis des experts. Ce choix influence la répartition des traitements au sein des lignes de traitement au stade métastatique tardive et est en faveur de olaparib.</p> <p>De plus, l'industriel a fourni une analyse de sensibilité associée à cette hypothèse qui souligne l'impact de ce choix de modélisation sur les résultats, en particulier concernant la sous-population HR+/HER2- (variation du RDCR de +89 %).</p> <p><i>Analyse complémentaire : prise en compte des comparateurs capécitabine et pembrolizumab (population TNBC). L'estimation des coûts d'acquisition de la capécitabine via les données du RCP en comparaison l'utilisation de la KM de la TTD pour le bras traité par olaparib est en faveur de l'olaparib et conduit à une incertitude non explorée quant au RDCR de l'olaparib versus capécitabine. De même, la valorisation des coûts d'acquisition associés au bras pembrolizumab comprend la phase néoadjuvante, quand l'industriel ne précise pas si la phase néoadjuvante est prise en compte pour le bras olaparib dans le cadre de cette analyse de sensibilité. Ce choix semble non conservateur et associé à une incertitude non explorée.</i></p> | <p>Cf réserve sur l'absence de retraitement</p> |
| Mesure des ressources consommées | Valorisation des coûts unitaires | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Etude Optisoins01 (étude prospective multicentrique française mesurant les coûts directs médicaux et non médicaux de patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce 1 an suivant le diagnostic (Héquet, 2019 (44)). Avis économiques publiés dans des indications similaires ; Avis d'experts (comité scientifique). | <ul style="list-style-type: none"> Base de données de l'assurance maladie (BdM IT) ou Journal Officiel de la République Française (acquisition des traitements) ; tarifs des actes (Assurance maladie, biologie et imagerie médicale) ; Hospitalisations : ENC ou tarifs des GHS ; Rapport de la Cour des Comptes (juin 2016 (45)). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Histo- logie | Patient ayant reçu Olaparib en maintenance après chimiothérapie au stade adjuvant | | Patients ayant reçu une chimiothérapie seule au stade adjuvant | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 ^{ère} ligne | 2 ^{ème} ligne | 1 ^{ère} ligne | 2 ^{ème} ligne | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TNBC | Pembro- lizumab + paclitaxel : 38% Chimio. Seule : 62% | Sacituzumab govitecan : 100% | Inhibiteur de PARP (olapa- rib, talozapa- rib) : 62% Pembro- lizumab + | sacituzumab govitecan : 100% | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | | | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|---|--|--|----------------------------|----------------------|---------|
| | | | paclitaxel : 38% | | | |
| HR+ | Inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib) : 60% Chimiothérapie (si crise viscérale) : 40%*** | Chimiothérapie (capecitabine, taxol, eribulin,) : 55%** Inhibiteurs de mTOR + exemestane : 25%** Hormonothérapie (fulvestrant) : 20%** | Inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib) : 60% Chimiothérapie (si crise viscérale) : 40% | Inihibiteur de PARP : 100% | | |
| <p><i>Analyse de sensibilité : prise en compte des comparateur pembrolizumab et capécitabine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – L'industriel a valorisé ces prises en charge en s'appuyant posologies préconisées dans les RCP (46) / avis d'accès précoce (47). Pour le pembrolizumab, les périodes néoadjuvante et adjuvante sont prises en compte (l'inclusion des patients dans l'étude KEYNOTE-522 suppose qu'ils avaient complété un traitement néoadjuvant par pembrolizumab). <p><i>Analyse de sensibilité : Taux d'utilisation des traitements au stade métastatique à distance identiques entre les bras olaparib et placebo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sous-population TNBC : RDCR 38 089 €/QALY (+8 %) ; – Sous-population HR+ : RDCR 45 210 €/QALY (+89 %). <p>NB : hausse de +17,4 % du RDCR pondéré</p> | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|---|----------------|
| Analyse de l'incertitude | | |
| <p>Analyses de sensibilité déterministes univariées testant l'impact de la variabilité des paramètres</p> <ul style="list-style-type: none"> - 320 paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 20%) dont les 10 premiers paramètres sont présentés dans le [complément C]. <p>Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et de modélisation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation, caractère précoce/tardif de la récurrence ; - Population d'analyse : données ITT sans distinction histologique ; - Comparateurs : capécitabine et pembrolizumab pour la sous-population TNBC (analyse complémentaire) ; - Paramètres d'efficacité : délai pour rémission complète, effet traitement à long terme d'olaparib, fonction d'extrapolation pour les probabilités de transition TP1/2, 3, 4, 5, 6 et 7 ; - Variables d'utilités : recours au mapping de Meunier et al, scores issus de Verill et al, absence de désutilités, et ajustement sur l'âge ; - Variables de coûts : prix d'olaparib, durée du protocole de radiothérapie de 17,5 doses. <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 765 paramètres ont été inclus dans l'analyse dont les 10 premiers paramètres sont présentés ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques des patients : âge, poids moyen, surface corporelle : distribution normale ; • Données d'efficacité : Probabilités de récurrence loco-régionale : distribution beta ; SMR appliqué à la population générale : distribution log-normale ; • Taux de patients sous chimiothérapie seule, pembrolizumab + paclitaxel, inhibiteurs de PARP : distribution dirichlet ; • Radiothérapie : distribution log-normale. | <ul style="list-style-type: none"> - Bien que de nombreuses variables aient été incluses dans les analyses de sensibilité déterministes (et probabilistes), une documentation synthétique des paramètres testés aurait dû être fournie. - La durée de traitement sous olaparib n'est pas testée dans une analyse de sensibilité en scénario, mais est néanmoins intégrée dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Dans le sous-groupe histologique HR+/HER2-, le paramètre ayant le plus d'impact sur les résultats est la durée de traitement en récurrence métastatique par olaparib dans le bras placebo, ce qui souligne l'importance de l'estimation de la durée de traitement d'olaparib. - Concernant les analyses de sensibilité probabilistes, le nombre d'itération (n = 500) ne permet pas d'assurer la convergence du niveau du RDCR probabiliste. L'industriel a transmis les résultats d'une analyse considérant un plus grand nombre de simulations (n = 1 000) témoignant de leur convergence, sans toutefois fournir le modèle présentant cette analyse. | <p>Mineure</p> |

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats combinés et pondérés pour les 2 sous-populations

Le RDCR combiné et pondéré pour les populations TNBC et HR+/HER2- (82,3 % et 17,7 % respectivement) représentant la population ITT de l'essai OlympiA est de 33 331 €/QALY.

| Résultats principaux | Lynparza® (olaparib) | Placebo | Différentiel vs placebo |
|--|----------------------|----------|-------------------------|
| Analyse de référence - Mixte TNBC/HR+ (ITT) | | | |
| QALYs - Total | 14,59 | 13,51 | 1,08 |
| Années de vie gagnées - Total | 17,84 | 16,53 | 1,31 |
| Coûts - Total | 79 983 € | 44 012 € | 35 971 € |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 27 523 € |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 33 331 € |

La frontière d'efficacité est composée des deux traitements évalués, à savoir le placebo et olaparib.

Résultats par sous-population

Sous-population TNBC : en analyse de référence, le RDCR d'olaparib versus le bras placebo est estimé à 35 329 €/QALY pour la population TNBC.

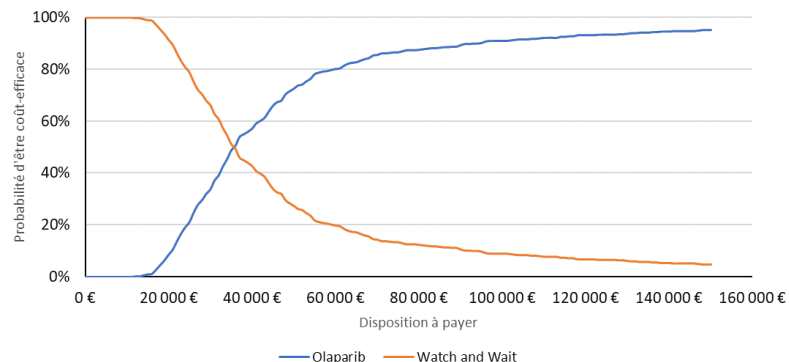
| Résultats principaux | Olaparib | Placebo | Différentiel vs placebo |
|---|----------|----------|-------------------------|
| QALYs - Total | 14,80 | 13,72 | 1,08 |
| Années de vie gagnées - Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 |
| Coûts - Total | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 197 € |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 329 € |

Sous-population HR+/HER2- : en analyse de référence, le RDCR de olaparib versus le bras placebo est estimé à 23 950 €/QALY.

| Résultats principaux | Olaparib | Placebo | Différentiel vs placebo |
|---|----------|----------|-------------------------|
| QALYs - Total | 13,62 | 12,55 | 1,07 |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 |
| Coûts - Total | 87 744 € | 62 108 € | 25 636 € |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 701 € |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 950 € |

- Le RDCR obtenu dans l'analyse probabiliste est estimé à 34 670 €/QALY, soit une variation de -1,9% comparativement au RDCR estimé dans l'analyse principale (35 329 €/QALY).
- La probabilité d'environ 80 % que le produit olaparib soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 60 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité multi-options résultant de l'analyse principale TNBC (ITT)



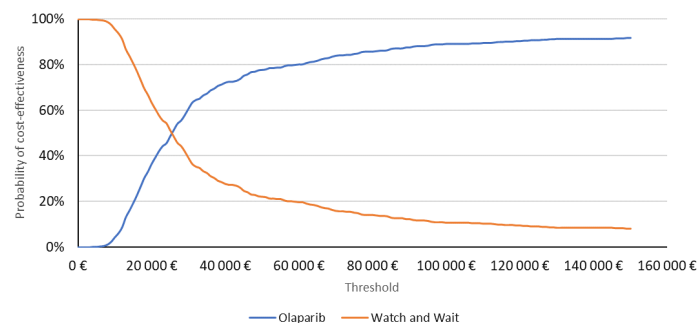
La frontière d'efficacité est composée des deux traitements évalués, à savoir le placebo et olaparib.

Variation du RDCR en fonction du prix

Une régression linéaire a été établie. L'équation de cette courbe de tendance prend la forme d'une équation linéaire qui est égale à [REDACTED] avec x le prix liste PPTTC de olaparib et y le RDCR.

- Le RDCR obtenu dans l'analyse probabiliste est estimé à 25 085 €/QALY, soit une variation de -1,3 % comparativement au RDCR estimé dans l'analyse principale (23 950 €/QALY).
- La probabilité de 80 % que le produit olaparib soit la stratégie coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 59 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité multi-options résultant de l'analyse principale HR+/HER2- (ITT)



La frontière d'efficacité est composée des deux traitements évalués, à savoir le placebo et olaparib.

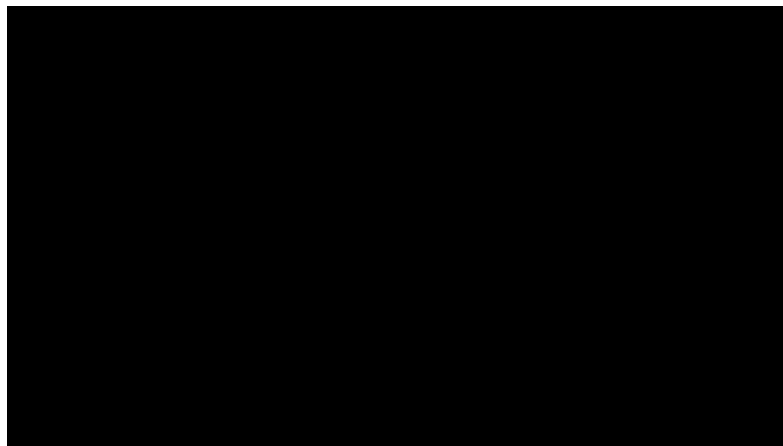
Incertitude relative au prix d'olaparib

3 variations du prix PPTTC d'olaparib ont été testées et présentées dans le tableau ci-dessous.

Sous-population TNBC

| Diminution du prix | RDCR | % de variation |
|--------------------|---------------|----------------|
| [REDACTED] | 22 323 €/QALY | -6 % |
| [REDACTED] | 19 069 €/QALY | -17 % |
| [REDACTED] | 14 189 €/QALY | -34 % |

Figure 3 : Relation entre RDCR (€/QALY) et le prix d'olaparib



Sous-population HR+/HER2-

| Diminution du prix | RDCR | % de variation |
|--------------------|---------------|----------------|
| ■ | 22 323 €/QALY | -7 % |
| ■ | 19 069 €/QALY | -20 % |
| ■ | 14 189 €/QALY | -41 % |

Analyse de l'incertitude

Sous-population TNBC

Analyses de sensibilité déterministes pour le sous-groupe histologique TNBC

Parmi les quatre premiers paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR, celui avec la plus grande influence est la probabilité de récurrence loco-régionale pour le bras olaparib, entraînant une variation de 7% du RDCR.

Sous-population HR+/HER2-

Analyses de sensibilité déterministes pour le sous-groupe histologique HR+/HER2-

Parmi les quatre paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de l'analyse principale, le premier étant durée de traitement en état de récurrence métastatique tardive par olaparib dans le bras placebo, entraînant une variation de -20,2% du RDCR en borne haute et de -16,6% en borne basse. Le deuxième paramètre ayant eu le plus d'impact sur le RDCR était la durée de traitement par talazoparib dans le bras placebo à l'état de récurrence métastatique tardive (+14,5 % et -17,6 % respectivement).

Tableau 12 : Principaux résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

| Analyse principale | | | RDCR (€/QALY) | | % variation du RDCR | |
|---|---------------------|-----------|---------------|-------------|---------------------|------|
| RDCR 23 949,94 €/QALY | | | associé à la | | | |
| Paramètres | Valeur de référence | Variation | Borne basse | Borne haute | Min | Max |
| Pb de récurrence loco-régional : bras olaparib | 0,24 | Beta | 37 808 | 32 945 | 7 % | -7 % |
| Pb de récurrence loco-régional : bras placebo | 0,24 | Beta | 33 470 | 37 692 | -5 % | 7 % |
| I mBC- bras placebo - Durée de traitement de pembrolizumab + Paclitaxel | 8,00 | Gamma | 36 793 | 33 551 | 4 % | -5 % |
| I mBC- bras olaparib - Pembrolizumab + Paclitaxel - Durée | 8,00 | Gamma | 33 904 | 37 058 | -4 % | 5 % |

Figure 4. Diagramme de Tornado, variation du RDCR

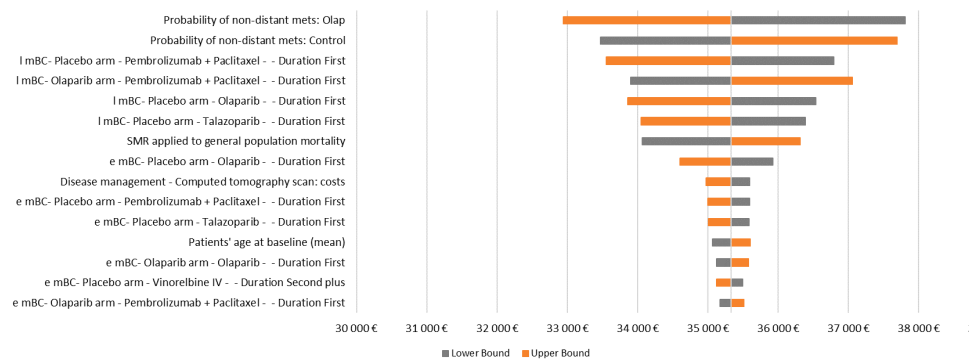
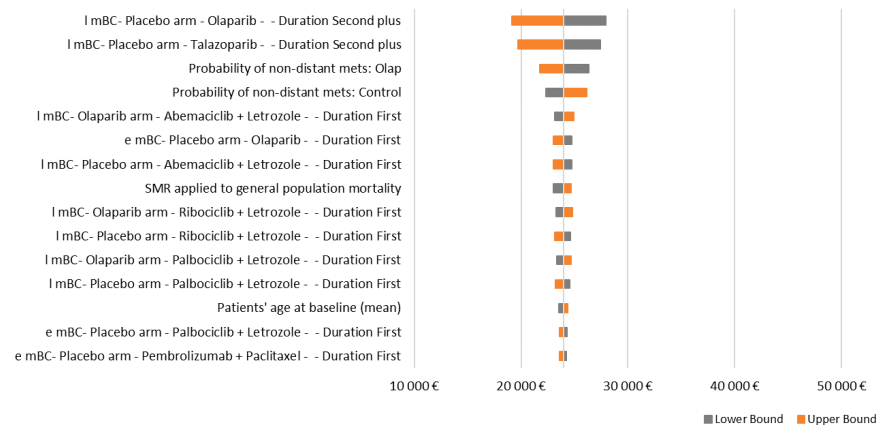


Tableau 14 : Principaux résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

| Analyse principale | | | RDCR (€/QALY) | | % variation du RDCR | |
|---|---------------------|-----------|---------------|-------------|---------------------|-------|
| 23 950 €/QALY | | | associé à la | | | |
| Paramètres | Valeur de référence | Variation | Borne basse | Borne haute | Min | Max |
| I mBC- bras placebo – durée de traitement par olaparib | 15,404 | Gamma | 27 925 | 19 123 | 17 % | -20 % |
| I mBC- bras placebo – durée de traitement par talazoparib | 15,404 | Gamma | 27 430 | 19 725 | 15 % | -17 % |
| Probabilité de récurrence loco-régional : bras olaparib | 0,23754 | Beta | 26 357 | 21 769 | 10 % | -9 % |
| Probabilité de récurrence loco-régional : bras placebo | 0,23754 | Beta | 22 290 | 26 146 | -7 % | 9 % |

Figure 5. Diagramme de Tornado, variation du RDCR



Analyses de sensibilité en scénario pour le sous-groupe histologique TNBC

Tableau 13 : Principales analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse principale – TNBC (ITT)

| Résultats principaux | Différentiel vs placebo | % variation |
|--|-------------------------|-------------|
| AC1A - Horizon temporel à 20 ans | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 51 459 | 76 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 61 956 | 75 % |
| AC1B - Horizon temporel à 15 ans | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 71 854 | 146 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 86 159 | 144 % |
| AC2 - Taux d'actualisation à 0% | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 17 557 | -40 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 21 284 | -40 % |
| AC3 - Taux d'actualisation à 4.5% | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 41 461 | 42 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 50 082 | 42 % |
| AC9 - Extrapolation - TP1/TP2 - Fonction exponentielle | | |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | 15 838 | -46 % |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | 19 172 | -46 % |
| AC20 – Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de [REDACTED] | | |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | 19 325 | -34 % |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | 23 384€ | -34 % |

Analyses de sensibilité en scénario pour le sous-groupe histologique HR+/HER2-

Tableau 15 : Principales analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse principale – HR+/HER2-

| Résultats principaux | Différentiel vs placebo | % variation |
|--|-------------------------|-------------|
| AC1 - Horizon temporel à 20 ans | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 34 409 € | 74,7% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 41 691 € | 74,1% |
| AC1B - Horizon temporel à 15 ans | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 49 320 € | 150,3 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 59 576 € | 148,8 % |
| AC2 - Taux d'actualisation à 0% | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 9 489 € | -52 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 11 554 € | -52 % |
| AC3 - Taux d'actualisation à 4,5% | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 30 405 € | 54 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 36 908 € | 54 % |
| AC9 - Extrapolation - TP1/TP2 - Fonction exponentielle | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 1 168 € | -94 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 1 420 € | -94 % |
| AC20 - Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de [REDACTED] | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 11 672 € | -41 % |

| AC24 – Effet traitement d'olaparib décroissant entre 1 an et 6,5 ans | | |
|--|----------|------|
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | 38 034 € | 30 % |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | 45 946 € | 30 % |

| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 14 189 € | -41 % |
|--|----------|-------|
| AC24 - Effet traitement d'olaparib décroissant entre 1 an et 6,5 ans | | |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | 24 250 € | 23 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | 29 473 € | 23 % |

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|--|---------|
| Objectif | | |
| Estimer les conséquences financières annuelles sur le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction de LYNPARZA (olaparib) « en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ». | L'objectif de l'AIB est conforme aux recommandations. Il est cohérent avec celui de l'analyse de l'efficience. | Aucune |
| Choix structurants | | |
| Perspective : Assurance Maladie obligatoire | Conforme. | Aucune |
| Horizon temporel : 5 ans Le choix de l'horizon temporel repose principalement sur l'histoire naturelle de la pathologie. <i>Analyses de sensibilité</i> : 3 ans (IB -48,6 %) | Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est cohérent avec le mode de diffusion du produit sur le marché ainsi que l'histoire naturelle de la pathologie dans un contexte de traitement adjuvant. Néanmoins, il convient de souligner que l'industriel retient une stabilisation des parts de marché dès l'année 3. | Aucune |
| Population d'analyse : patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. | Conforme. La population d'analyse est identique à la population de l'analyse de l'efficience. | Aucune |
| Population cible : concerne les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2-, avec mutation germinale des gènes BRCA1/2, à haut risque de récurrence, après un traitement (néo)adjuvant. <ul style="list-style-type: none"> – La population cible est estimée à environ 1900 patients maximum. – Estimation de la population cible en plusieurs étapes : <ul style="list-style-type: none"> • un taux de croissance de la population française a été appliqué (2021 - 2022). • incidence du cancer du sein au stade précoce en 2018 : 51 444 patients (Defosse et al. 2019 ; Bouvier et al. 2018) ; • environ 15 % seraient du sous type histologique TNBC (avis KEYTRUDA 2022) et 12 % HER2+ (Penault-Llorca et al. 2014) ; • environ 92 % des patients TNBC et 40 % des patients HR+/HER2- auraient reçu un traitement préalable par chimiothérapie (néo)adjuvante (étude de vie réelle CANTO) ; | La méthode d'estimation de la population cible est clairement présentée et son estimation est acceptable. | Aucune |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---------|---------|---------|---------|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • parmi les patients testés, 4 % des patients HR+ et 18 % des patients TNBC avaient une mutation BRCA1/2 (étude de vie réelle CANTO). <p>Tableau 16 : Evolution de la population incidente annuelle de cancer du sein au stade précoce en France</p> <table border="1" data-bbox="147 347 1171 564"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cas de cancers du sein incidents</td> <td>58 459</td> <td>58 635</td> <td>58 811</td> <td>58 987</td> <td>59 165</td> </tr> <tr> <td>Cancer du sein au stade précoce</td> <td>51 444</td> <td>51 598</td> <td>51 753</td> <td>51 909</td> <td>52 065</td> </tr> <tr> <td>Population cible</td> <td>1 900</td> <td>1 906</td> <td>1 912</td> <td>1 917</td> <td>1 923</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : population cible +/-20 % (IB +20 % / -26 %)</i></p> | | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cas de cancers du sein incidents | 58 459 | 58 635 | 58 811 | 58 987 | 59 165 | Cancer du sein au stade précoce | 51 444 | 51 598 | 51 753 | 51 909 | 52 065 | Population cible | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 | | |
| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cas de cancers du sein incidents | 58 459 | 58 635 | 58 811 | 58 987 | 59 165 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cancer du sein au stade précoce | 51 444 | 51 598 | 51 753 | 51 909 | 52 065 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Population cible | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Scénarios comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scénario sans olaparib considérant uniquement le placebo ; • Scénario avec olaparib, considérant olaparib et placebo. <p><i>Analyse complémentaire : intégration des comparateurs capécitabine et pembrolizumab</i></p> | <p>La définition des scénarios est conforme aux recommandations et conforme avec l'objectif formulé. L'analyse d'impact budgétaire proposée permet de renseigner l'impact sur les dépenses d'Assurance maladie d'olaparib en l'absence de capécitabine et pembrolizumab.</p> | Aucune | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Modélisation de l'AIB et hypothèses</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Approche du modèle</p> <p>A chaque année de l'horizon temporel, une nouvelle cohorte incidente de patients entre dans le modèle. Chaque cohorte est ensuite suivie jusqu'à la fin de la simulation de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Année 1 : <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte 1 : les patients entrent dans le modèle en année 1. Ces patients sont suivis durant les 5 années de l'horizon temporel ; – Année 2 : <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte 2 : les patients entrent dans le modèle en année 2 pour leur 1^{ère} année de traitement. Ces patients sont suivis durant 4 ans jusqu'à la fin de la simulation. • Cohorte 1 : Les patients de la cohorte 1 passent alors en année 2 pour leur 2^{ème} année de traitement, <p>Le même processus s'applique ensuite aux cohortes 3, 4 et 5 [cf. Complément D].</p> | <p>Le type de modèle sur lequel repose l'analyse de l'impact budgétaire est acceptable compte tenu des éléments présentés.</p> | Aucune | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|----------------------|---------|
| <p>Figure 6 : Structure de l'analyse de l'impact budgétaire</p> | | |

Parts de marché et population rejointe

Pour le scénario sans olaparib,

Parmi les patients BCRA1/2 mutés « théoriques », il est supposé qu'une seule une partie des patients sera testée et finalement donc réellement identifiée BCRA mutés :

- 50 % des patients seront testés en année 1 à 5 pour la sous-population TNBC ;
- 30 % des patients seront testés en année 1 à 5 pour la sous-population HR+/HER2-

Pour le scénario avec olaparib : l'estimation des parts de marché repose sur deux étapes :

1. Le taux de patients identifiés avec la mutation BRCA1/2

– Parmi les patients BCRA1/2 mutés « théoriques », il est supposé qu'une seule une partie des patients sera testée et finalement donc réellement identifiée BCRA mutés :

- 50 % des patients seront testés en année 1 pour la sous-population TNBC et HR+/HER2- puis 60 % en année 2, puis 75 % en année 3, 4, et 5 ;
- 30 % pour la sous-population HR+/HER2-.

- Source de données pour estimer le taux de patients testés en vie réelle : étude CANTO ;
- Les taux de patients testés pour identifiés la mutation BRCA1/2 sont rapportés dans le [complément D].

2. Le taux d'utilisation d'olaparib comme traitement adjuvant

– LA Dynamique de pénétration sur le marché repose sur les données d'accès précoce et des hypothèses telle que l'atteinte d'un plateau sur les parts de marché à partir de l'année 3.

- La place dans la pratique actuelle de la réalisation du test de la mutation BRCA 1/2 demeure incertaine. L'industriel soutient deux hypothèses fortes : 1). Dans le scénario sans olaparib, le test BRCA est effectué respectivement, à 50 % et 30 % dans les populations TNBC et HR+/HER2-. 2). Dans le scénario avec olaparib, la réalisation du test BRCA ne sera pas systématique mais augmentera progressivement, sans pour autant atteindre la quasi-totalité de patients qui pourraient être testés avec la mise à disposition d'inhibiteurs de PARP. En appliquant ces hypothèses, la manière dont est considérée le test BRCA dans la modélisation questionne.
- Bien que la pratique courante ne soit pas très explicite sur l'utilisation du test BRCA en routine, la population rejointe (et indirectement l'impact budgétaire du produit) est impactée par le recours à ce test dont l'estimation dans les différents scénarios de l'impact budgétaire est empreinte d'une forte incertitude. En effet, le pourcentage de patients testés serait surestimé dans le scénario sans olaparib et sous-estimé dans le scénario avec olaparib. Dans le monde sans/avec olaparib, le coût du test sur l'horizon temporel s'élève à [] (soit 39 % des coûts totaux) et [] d'euros (soit 16% des coûts totaux) respectivement.

Importante

| Évaluation déposée par l'industriel | | | | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|--|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> Le nombre annuel de patients incidents initiant un traitement par olaparib est égal au nombre annuel de patients réellement identifiés x part de marché d'olaparib dans la population BRCA ; Les parts de marché olaparib sont égales au nombre de patients traités par olaparib ramené à la population cible totale. | | | | | | <p>Par ailleurs, l'industriel précise dans le document de l'échange technique que les patients testés pour l'identification de la mutation BRCA mais qui n'auraient pas la mutation BRCA ne sont pas pris en compte dans le calcul de l'impact budgétaire. Toutefois, dans le modèle Excel®, il semble que cette hypothèse n'ait pas été retenue, que le coût du test BRCA ait été appliqué à un nombre de patients testés reposant sur l'effectif des populations TNBC (N=77 17) et HR+/HER2- (N=37 451) et sur un pourcentage de patients testés. Une divergence entre le modèle de l'impact budgétaire (réalisé sous Excel®) et les réponses d'industriel est à souligner.</p> | Mineure |
| Tableau 17 : Parts de marché de olaparib - population TNBC BRCA mutés identifiés | | | | | | | |
| Population TNBC | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | | |
| Nombre de patients réellement identifiés BRCAm | 636 | 766 | 960 | 963 | 965 | | |
| Parts de marché olaparib parmi TNBC & BRCA+ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| Nb patients TNBC traités par olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| Tableau 18 : Parts de marché de olaparib - population HR+/HER2- BRCA mutés identifiés | | | | | | | |
| Population HER2-/HR+ | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | | |
| Nombre de patients réellement identifiés BRCAm | 188 | 315 | 379 | 380 | 381 | | |
| Parts de marché de olaparib parmi HR+/HER2- & BRCA+ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| Nb patients TNBC traités par olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| Tableau 19 : Nombre de patients total traités par olaparib dans la population cible | | | | | | | |
| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | | |
| Population cible (TNBC & HR+/HER2-) | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 | | |
| Nb patients TNBC traités par olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|----------------------|---------|
| <p>Parts de marché dans la population cible totale ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■</p> <p>Le nombre de patients traités par olaparib en année 1 (n = ■■■■), est calculé par la somme des produits suivants (représentant chacun une histologie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nombre de patients incidents dans la population TNBC en année 1, avec la part de marché dans la population cible en année 1 (■■■■) ; – Puis, le nombre de patients incidents dans la population HR+/HER2- en année 1, avec la part de marché totale en année 1 (■■■■). <p>Selon l'industriel, les patients testés pour la mutation BRCA mais testés non mutés ne sont pas inclus dans l'analyse d'impact budgétaire.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : parts de marché +20 % / -20 % (IB +18 % / -18 %) ; intégration d'un coût pour les patients testés non mutés (IB+8,1 %)</i></p> | | |

Données cliniques mobilisées

| | | |
|---|--|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> – Données cliniques : identiques à l'analyse de l'efficacité. <ul style="list-style-type: none"> • Taux de patients par état de santé, par année, par histologie pour les coûts de suivi de la pathologie ; • Somme des risques instantanés mensuels par année de transition vers les états de santé métastatiques pour les coûts chirurgicaux et de radiothérapie ; • Données de SG par année de transition et par histologie pour les coûts de soins palliatifs ; • Pas d'hypothèse de guérison après 7 ans pour la sous-population TNBC (horizon temporel à 5 ans) • Absence de retraitement pas olaparib en cas de récurrence métastatique tardive. – Durée de traitement : durée médiane d'exposition de l'essai clinique OlympiA pour olaparib. – Evènements indésirables : critères de sélection des EI identiques à l'analyse de l'efficacité. | <p>Les données cliniques sont extraites des résultats du modèle semi markovien retenu dans l'analyse de l'efficacité.</p> <p>L'analyse d'impact budgétaire proposée par l'industriel n'intègre pas les traitements post-progression auxquels peut être exposée la cohorte. Le retraitement par olaparib après récurrence à distance des patients traités en adjuvant par olaparib, plausible et envisageable, n'a donc pas été intégré dans le modèle. Ce choix de modélisation apparaît comme une hypothèse simplificatrice et que le modèle ne reflète pas la prise en charge attendue des patients en pratique courante.</p> <p>Analyse complémentaire : intégration des comparateurs capécitabine et pembrolizumab.</p> <p>L'intégration du pembrolizumab dans l'analyse d'impact budgétaire est réalisée en considérant à la fois la phase de traitement néoadjuvante et adjuvante pour estimer durée de traitement par pembrolizumab. Ce choix de modélisation n'est pas discuté par l'industriel (commentaire en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).</p> | <p>Importante</p> |
|---|--|-------------------|

Coûts pris en compte

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|--|---------|
| <p>L'ensemble des postes de coûts considérés dans l'analyse de l'efficacité est intégré dans l'analyse d'impact budgétaire, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coûts d'acquisition des médicaments ; - Coûts du transport sanitaire ; - Coûts d'administration des médicaments ; - Coûts de suivi de la maladie (consultations médicales, actes d'imagerie, examens de biologie médicale, etc.) ; - Coût du test de mutation BRCA ; - Coûts de prise en charge des EI ; - Coûts de fin de vie. <p>Valorisation des postes de dépenses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse que les patients sont pris en charge en ALD impliquant une prise en charge à 100% par l'Assurance maladie et une exonération du ticket modérateur à l'exception du coût du test BRCA. - Les coûts sont valorisés dans la perspective Assurance maladie obligatoire. Il est à souligner que les coûts des traitements post-progression ne sont pas pris en compte dans la modélisation. <p><i>Analyses de sensibilité : baisse de prix d'olaparib de █████ (IB -5 %) ; baisse de prix d'olaparib de █████ (IB -14 %) ; baisse de prix d'olaparib de █████ (IB -28 %) ; exclusion du coût du test BRCA (IB -8 %)</i></p> | <p>Le tarif retenu pour la valorisation du test BRCA semble incertain, car spécifique d'un test génétique « somatique ». Les actes N350, N351 et N352 sont relatifs à des tests de « génétique constitutionnelle » et semblent envisageables.</p> <p>Le tarif de ces actes diffère selon le forfait de séquençage pris en compte. La sélection du "forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb" n'est pas suffisamment justifiée par l'industriel. Selon des experts, en considérant le coût du test BRCA de 1503,90 € (N351) utilisé à ce jour, une hausse de l'IB sur 5 ans de +6 % est observée selon une analyse réalisée par le SEM. Néanmoins, il semble qu'une incertitude demeure sur le coût du test réalisé en pratique courante dans le monde avec olaparib, où le petit panel NGS pourrait être utilisé pour rechercher la mutation BRCA 1/2. Alors que les patients sont pris en charge en ALD, il est estimé que le coût du test BRCA est pris en charge à 50 % sur la base des conclusions d'un groupe de travail de la Ligue nationale contre le cancer et Unicancer sur l'accès aux tests génétiques en oncologie. Ainsi, uniquement la moitié du coût du test BRCA (soit 442 €) est considérée dans l'analyse d'impact budgétaire (compte tenu de la perspective adoptée), l'autre moitié étant associée à un reste à charge pour les établissements.</p> | Mineure |
| Analyses de sensibilité | | |
| <p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des bornes arbitraires de -20 % / +20 % ont été utilisées ; - Paramètres intégrés : <ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques des patients (âge, poids, taille, IMC) ; • Pourcentage de patients par type histologique ; • Proportion de patients recevant une chimiothérapie (néo)adjuvante ; • Proportion de patients à haut risque et BRCA mutés ; • Taux de test de la mutation BRCA dans les scénarios avec/sans olaparib ; • Durée de traitement ; • Coûts unitaires du suivi de la maladie, du test BRCA, de la chirurgie ; • Taux des différentes chirurgies ; • Taux d'évènements indésirables. | | Aucune |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|----------------------|---------|
| <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <ul style="list-style-type: none"> – Baisse du prix d'acquisition d'olaparib (prix PPTC) : [REDACTED] [REDACTED] et [REDACTED] – Inclusion des comparateurs capécitabine et pembrolizumab pour la sous-population TNBC ; – Exclusion du test BRCA ; – Evolution des parts de marché ; – Taille de la population incidente. | | |

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

| Résultats de l'analyse d'impact budgétaire | | | | | | | Analyse de l'incertitude | | | | |
|--|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Population rejointe | | | | | | | Analyse de sensibilité déterministe | | | | |
| Tableau 20 : Effectifs des populations rejointes sur 5 ans par traitement | | | | | | | Seuls les 3 paramètres ayant le plus d'influence sur les résultats sont présentés ci-dessous. | | | | |
| Populations d'intérêt | Produit | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Tableau 23 : Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire - Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe | | | | |
| Population cible | | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 | Paramètre | Impact budgétaire cumulé à 5 ans | | | |
| Scénario SANS Olaparib | | | | | | | Valeur de référence : | Borne inférieure | Δ avec l'IB de l'AR | Borne supérieure | Δ avec l'IB de l'AR |
| Population rejointe | Placebo | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 | [REDACTED] | | | | |
| Scénario AVEC Olaparib | | | | | | | Durée de traitement d'olaparib | [REDACTED] | -18,4 % | [REDACTED] | 4,0 % |
| Population rejointe | Olaparib | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | Pourcentage de patients TNBC | [REDACTED] | -13,3 % | [REDACTED] | 13,3 % |
| Population rejointe | Placebo | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | Population cible Proportion de patients TNBC testé BRCA1/2 positif | [REDACTED] | -13,1 % | [REDACTED] | 13,1 % |

Impact budgétaire

L'introduction d'olaparib pour la prise en charge en traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante induirait une augmentation des dépenses de :

- [REDACTED] l'année 1 ;
- [REDACTED] l'année 2 ;
- [REDACTED] l'année 3 ;
- [REDACTED] l'année 4 ;
- [REDACTED] l'année 5.

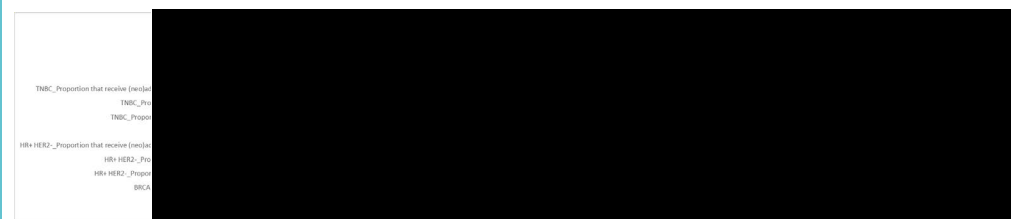
Ainsi, sur les 5 années de l'horizon temporel de l'analyse l'introduction de olaparib dans la prise en charge des patients de l'AMM entraine une augmentation des coûts de [REDACTED] €. L'impact budgétaire est en grande majorité représenté par les coûts d'acquisition d'olaparib (92 % des coûts sur 5 ans).

Tableau 21 : Impact budgétaire relatif à l'introduction d'olaparib sur 5 ans

| Type – coût (€) | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Coût d'acquisition | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Coût d'administration | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Coût de suivi de la maladie | 123 707 | 226 976 | 300 374 | 301 267 | 302 162 | -1 428 699 |
| Coût de prise en charge des Els | 653 | 2 724 | 6 432 | 11 538 | 17 936 | 1 254 486 |
| Coût de l'hor-monothérapie | - 14 330 | -45 201 | -86 486 | - 129 192 | -173 390 | 39 283 |
| Coût de fin de vie | 19 342 | 35 488 | 46 964 | 47 104 | 47 244 | - 448 598 |

La variable ayant la plus grande étendue d'impact sur l'IB est la durée de traitement d'olaparib.

Figure 7 : Diagramme de Tornado



Principales analyses de sensibilité en scénario

Le tableau ci-dessous synthétise les impacts budgétaires obtenus pour l'analyse de référence et analyses de sensibilité en scénario.

Tableau 24 : Impact budgétaire relatif à l'introduction d'olaparib sur 5 ans synthèse des analyses de sensibilité en scénario

| Analyse | Impact budgétaire | % de variation |
|---|-------------------|----------------|
| Analyse de référence | [REDACTED] | - |
| Inclusion comparateurs externes à l'essai OlympiA | [REDACTED] | -83 % |
| Part de marché olaparib -20 % | [REDACTED] | -18 % |
| Part de marché olaparib +20 % | [REDACTED] | 18 % |
| Population cible incidente -20 % | [REDACTED] | -26 % |
| Population cible incidente +20 % | [REDACTED] | 20 % |
| Diminution de l'horizon temporel à 3 ans | [REDACTED] | -49 % |

| | | | | | | |
|--------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Coût du test BRCA | - | 3 647 213 | 5 811 468 | 5 811 468 | 5 811 468 | 21 081 617 |
| Total | | | | | | |

Variation du prix d'acquisition d'olaparib

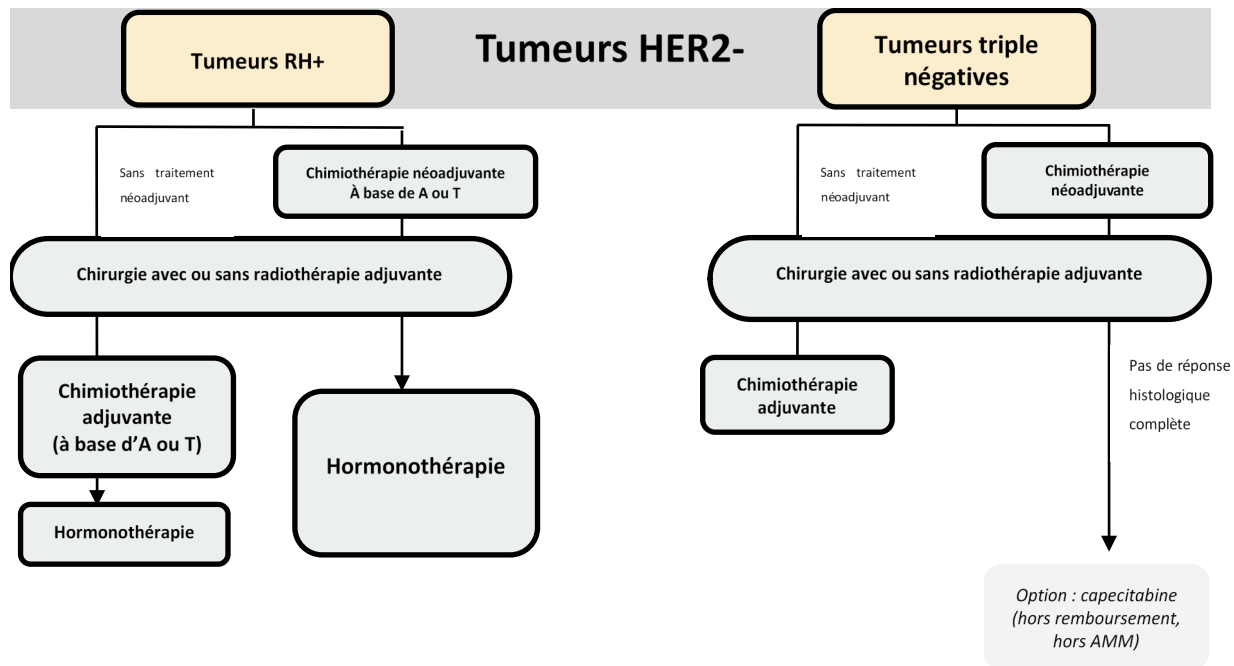
Tableau 22 : Relation entre le coût d'acquisition d'olaparib et l'impact budgétaire

| Diminution du prix | Impact budgétaire | % de variation |
|--------------------|-------------------|----------------|
| | | -5 % |
| | | -14 % |
| | | -28 % |

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Contexte de la demande

Figure 8 : Stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein précoce HER2- à haut risque de récurrence, d'après les recommandations de l'ESMO 2019 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



A : anthracyclines, T : Taxanes

Tableau 25 : Options disponibles – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Options thérapeutiques | Statut (AMM/CE) Date d'AMM, marquage CE | Si AMM / marquage CE | Contexte administratif | Place dans la stratégie par rapport au produit évalué | Posologie, voie d'administration / méthode d'implantation | Evolution à court terme (arrivée attendue) |
|------------------------|--|---|--|---|---|--|
| Pembrolizumab | AMM (19/05/2022) | Libellé de l'AMM : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence » | Date d'accès précoce (17/03/2022) Evaluation du remboursement en cours | Substituabilité partielle | Solution à diluer pour perfusion | <12 mois |
| Capécitabine | Hors AMM | - | - | Substituabilité partielle | Comprimés pelliculés | - |
| Abémaciclib | AMM (01/04/2022) | Libellé de l'AMM : « VERZENIOS en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute (voir rubrique 5.1).» | Accès précoce refusée (13/07/2022) Evaluation du remboursement en cours | Substituabilité partielle | Comprimés pelliculés | <12 mois |

4.2. Synthèse des évaluations économiques produites dans le cadre d'une soumission à une agence d'évaluation des technologies de santé (HTA)

Tableau 26 : Résumé des évaluations économiques soumises à une agence d'HTA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Référence | Type de modèle | Perspective Horizon temporel | Population(s) simulée(s) | Comparateurs | Résultats (RDCR) |
|--|----------------------|------------------------------|---|---|---|
| Agence HTA : NICE Pays : United-Kingdom Date soumission : Q1 2022 Date publication : en attente | Modèle : semi-markov | Horizon temporel : 57 ans | Patients positifs aux récepteurs hormonaux (HR+/HER2-) et patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) | Placebo + surveillance active/traitement de fond (issu de l'essai OlympiA, comme la présente évaluation) ; La surveillance active pour les patients TNBC ; L'hormonothérapie pour les patients HR+. | TNBC : 29 732 £/QALY HR+ : 35 312 £/QALY |

4.3. Choix structurants

L'analyse de référence est détaillée comme suit :

- La simulation de l'efficacité de la population TNBC avec l'utilisation des données ITT de l'essai OlympiA, et considération des caractéristiques patients et des hypothèses TNBC.
- La simulation de l'efficacité de la population HR+/HER2- avec l'utilisation des données ITT de l'essai OlympiA, et considération des caractéristiques patients et des hypothèses HR+/HER2-.

Cette analyse de référence est complétée par deux types d'analyses de sensibilité :

- Une analyse complémentaire considérant les données de la population ITT sans distinction de sous-groupes. Une pondération selon la répartition des sous-groupes HR+/HER2- et TNBC dans OlympiA est appliquée sur les paramètres distinguant ces deux sous-groupes dans l'analyse principale (hypothèse de rémission complète, prise en charge) ;
- Une analyse en sous-groupe pour chaque histologie (analyse en scénario), dans laquelle l'efficacité à long terme de chacun de ces sous-groupes (HR+/HER2- et TNBC) a été estimée à partir de leurs données respectives observées dans OlympiA (analyse en sous-groupe prévues au protocole).

La figure ci-dessous montre la représentation synthétique des différentes analyses fournies par l'industriel.

Figure 9. Représentation synthétique du plan de simulations – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

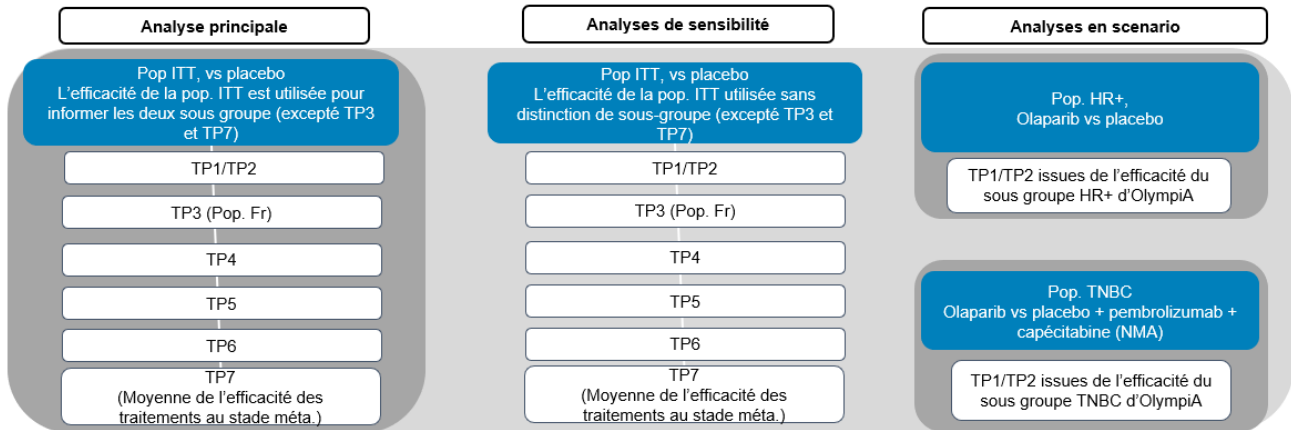


Tableau 27. Choix structurants de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Choix structurants | Analyse principale | Analyses de sensibilité |
|----------------------|---|--|
| Type d'analyse | Analyse coût-utilité (ACU) + Analyse coût-efficacité (ACE) | Non |
| Perspective | Collective | Non |
| Horizon temporel | HT de 43 ans | 15 ans 20 ans 30 ans |
| Actualisation | 2,5% sur les coûts et les résultats | 0 % 4,5 % |
| Population d'analyse | <p>Patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.</p> <p>Cette population HER2- est composée de deux histologies distinctes, à l'origine des deux sous-populations de la population d'analyse, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les patients HR+ (HR+/HER2-) : patients dont la tumeur possède des récepteurs hormonaux ; – Les patients TNBC (HR-/HER2-) : patients atteints d'un cancer du sein triple négatif. | Analyse complémentaire : absence de sous-population |
| Comparateurs | <p>Inclus : olaparib et surveillance active</p> <p>Exclus : abémaciclib, pembrolizumab et capécitabine</p> | Analyse en scénario : intégration des comparateurs pembrolizumab et capécitabine |

4.4. Modélisation

4.4.1. Population simulée

Tableau 28 : Caractéristiques des patients et survie globale à 48 mois de l'étude OlympiA et de l'étude CANTO – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Paramètres | OlympiA (FAS) | CANTO |
|------------|---------------|-------|
| | | |

| | Totale | Population TNBC BRCA muté | Population HR+/HER2- BRCA muté |
|-------------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------------|
| N | 1836 | 75 | 83 |
| Age | | | |
| Moyen (ET) | 43,3 (9,97) | 43,0 (10,2) | 44,6 (12,1) |
| Médiane (min – max) | 42,0 [22,0-78,0] | 41,2 [25,3 - 73,0] | 41,1 [25,2 - 78,2] |
| Statut ECOG | | | |
| 0 | 1628 (88,7%) | 70 (100,0%) | 72 (96,0%) |
| 1 | 208 (11,3%) | 0 (0,0%) | 2 (2,7%) |
| 2 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,3%) |
| 3 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 4 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Manquante | 0 | 5 | 8 |
| Poids | | | |
| Moyen (ET) | 68,7 (16,47) | 66,5 (12,2) | 65,6 (13,3) |
| Médian (min – max) | 65,0 [38,0 – 162,0] | 67,0 [46,0 - 106,0] | 63,0 [45,0 - 115,7] |
| Taille | | | |
| Moyen (ET) | 163,0 (6,83) | 164,7 (5,4) | 164,0 (6,7) |
| Médian (min – max) | 163,0 [117,0 - 185,0] | 165,0 [150,0 - 175,0] | 163,0 [149,0 - 181,0] |
| Chirurgies préalables | | | |
| Chirurgie conservatrice | 25,2% | 60,0% | 53,0% |
| Mastectomie radicale | 74,7% | 40,0% | 47,0% |
| Dissection axillaire | Faisait partie des critères d'inclusion | 42,7% | 59,0% |
| Stade clinique à l'inclusion | | | |
| I | 10,2% | 44,0% | 40,2% |
| II | 57,1% | 49,3% | 53,7% |

| | | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| III | 21,5% | 10,3% | 6,1% |
| Données manquantes | 11,2% | - | |
| Survie globale à 48 mois | | | |
| Population totale | NA | 89,7% [87,4% ; 91,7%] | 98,2% [97,8% ; 98,5%] |
| Population BRCA | 82,7% (Olaparib) 75,4% (Placebo) | 91,9% [81,4% ; 96,6%] | 100,0% [100,0% ; 100,0%] |

Tableau 29 : Caractéristiques à baseline des patients des deux sous-populations (TNBC et HR+/HER2-) de l'essai OlympiA et données de CANTO – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

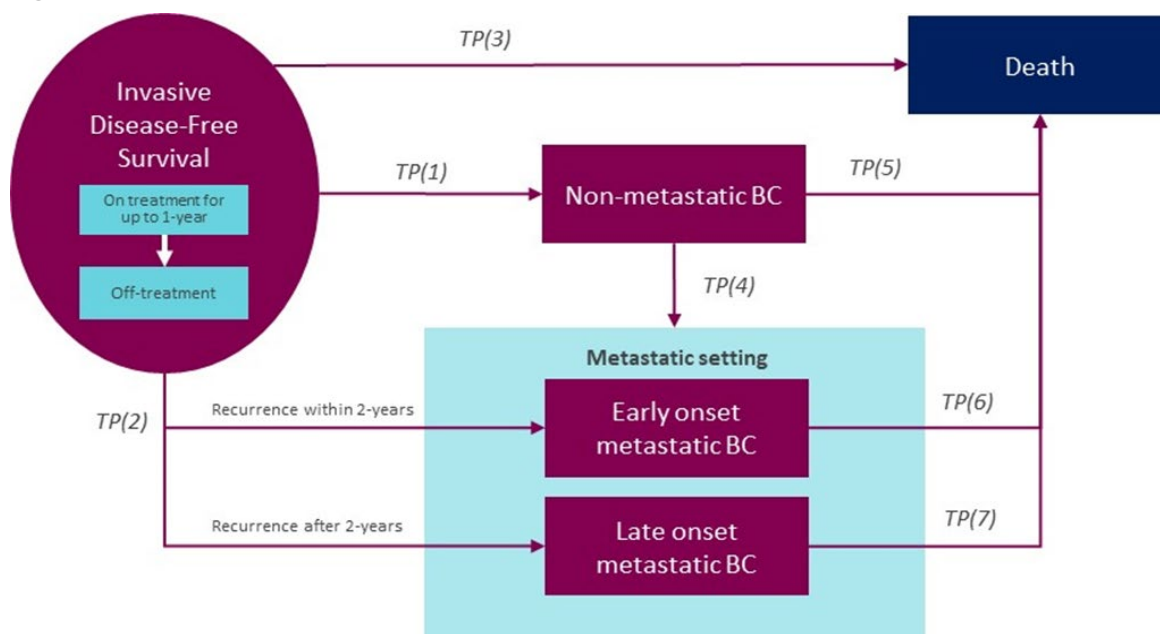
| Paramètres | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | OlympiA (FAS) | CANTO | CANTO |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| | TNBC | TNBC | TNBC | HR+/HER2 | HR+/HER2 | HR+/HER2 | Totale | Totale | Totale | | Population TNBC BRCA muté | Population HR+/HER2- BRCA muté |
| | Olaparib | Placebo | Total | Olaparib | Placebo | Total | Olaparib | Placebo | Total | | | |
| N | 751 | 758 | 1509 | 168 | 157 | 325 | 921 | 915 | 1836 | 75 | 83 | |
| Age | | | | | | | | | | | | |
| Moyen (ET) | 42,9 (9,82) | 43,6 (10,19) | 43,4 (10,01) | 43 (9,88) | 43,5 (9,79) | 43,2 (9,83) | 43,0 (9,82) | 43,6 (10,12) | 43,3 (9,97) | 43,0 (10,2) | 44,6 (12,1) | |
| Médiane (min-max) | 42,0 [22,0- 77,0] | 43,0 [24,0- 78,0] | 42,0 [22,0- 78,0] | 42,0 [24,0-69,0] | 42,0 [24,0-73,0] | 42,0 [24,0-73,0] | 42,0 [22,0-77,0] | 43,0 [24,0- 78,0] | 42,0 [22,0-78,0] | 41,2 [25,3 - 73,0] | 41,1 [25,2 - 78,2] | |
| Statut ECOG | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 90,3 | 88,1 % | 89,2 % | 85,7 % | 86,6 % | 86,2 % | 89,5 % | 87,9 % | 88,7 % | 70 (100,0 %) | 72 (96,0 %) | |
| 1 | 9,7 % | 11,9 % | 10,8 % | 14,3 % | 13,4 % | 13,8 % | 10,5 % | 12,1 % | 11,3 % | 0 (0,0 %) | 2 (2,7 %) | |
| Poids | | | | | | | | | | | | |
| Moyen (ET) | 68,1 (16,74) | 68,8 (16,20) | 68,4 (16,47) | 68,3 (15,80) | 71,3 (17,11) | 69,8 (16,49) | 68,1 (16,56) | 69,2 (16,38) | 68,7 (16,47) | 66,5 (12,2) | 65,6 (13,3) | |
| Médian (min-max) | 65,0 [39-76] | 65,0 [38-77] | 65,0 [38-77] | 64,6 [46-116] | 69,0 [45 -127] | 66,8 [45 -127] | 65,0 [39-162] | 65,4 [38-146] | 65,0 [38,0 - 162,0] | 67,0 [46,0 - 106,0] | 63,0 [45,0 - 115,7] | |

| Taille | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Moyen (ET) | 162,8 (6 ,86) | 162,8 (6 ,93) | 162,8 (6 ,89) | 163,1 (6 ,31) | 164,2 (6 ,75) | 163,7 (6 ,54) | 162,9 (6,75) | 163,1 (6,91) | 163,0 (6,83) | 164,7 (5,4) | 164,0 (6,7) |
| Médian (min – max) | 162,2 [143-183] | 163,0 [117 -185] | 163,0 [117 - 185] | 162,5 [150 – 178] | 164,0 [147 -181] | 163,0 [147 -181] | 162,2 [143,0-183,0] | 163,0 [117-185] | 163,0 [117,0 - 185,0] | 165,0 [150,0 - 175,0] | 163,0 [149,0 - 181,0] |
| Stade clinique à l'inclusion | | | | | | | | | | | |
| I | 12 % | 11 % | 12 % | 6 % | 2 % | 4 % | 11,2 % | 9,3 % | 10,2 % | 44,0 % | 40,2 % |
| II | 61 % | 62 % | 61 % | 38 % | 36 % | 37 % | 56,3 % | 57,7 % | 57,1 % | 49,3 % | 53,7 % |
| III | 16 % | 15 % | 16 % | 45 % | 51 % | 48 % | 56,3 % | 21,5 % | 21,6 % | 10,3 % | 6,1 % |
| Données manquantes | 11 % | 11 % | 11 % | 11 % | 11 % | 11 % | 11,0 % | 11,4 % | 11,2 % | - | 6 |

4.4.2. Structure du modèle

4.4.2.1. Type de modèle et états modélisés

Figure 10 : Structure du modèle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



4.4.2.2. Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables

Tableau 30 : Événements indésirables liés aux traitements retenus dans l'analyse principale et leurs fréquences associées dans le bras olaparib et placebo tenant compte de la récurrence – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Els de grade 3 et plus, supérieurs à ≥ 1% | Taux d'EI, (%) | |
|---|----------------|---------|
| | Olaparib | Placebo |
| Anémie | 9,77% | 0,33% |
| Neutropénie | 5,60% | 1,11% |
| Diminution des globules blancs | 2,96% | 0,44% |
| Fatigue | 2,31% | 0,66% |
| Diminution des lymphocytes | 1,54% | 0,00% |
| Nausée | 0,77% | 0,00% |
| Vomissement | 0,66% | 0,00% |
| Diarrhées | 0,33% | 0,33% |
| Augmentation de l'alanine amino-transférase | 0,33% | 0,11% |
| Hypertension | 0,44% | 1,11% |

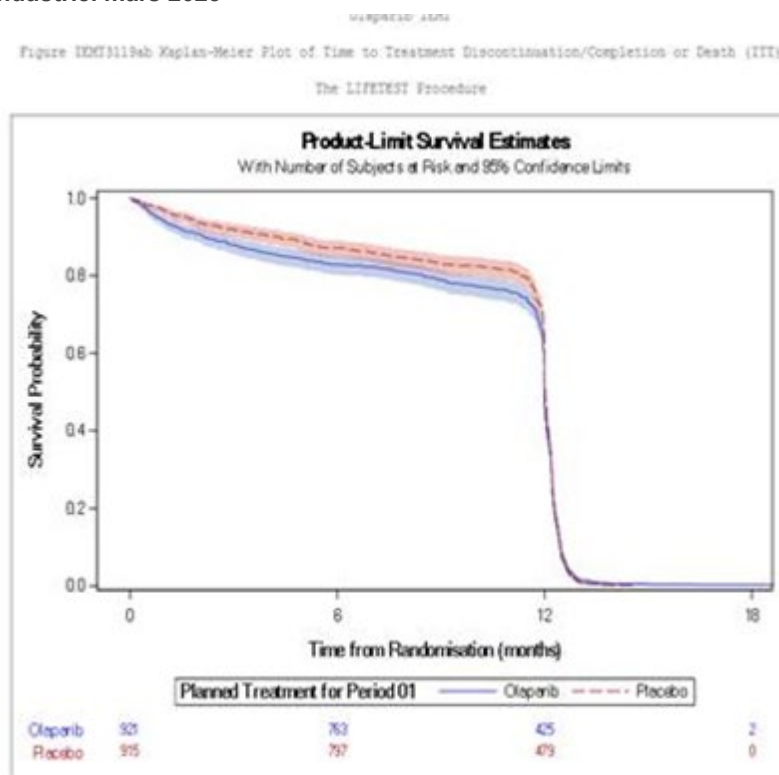
Tableau 31 : Evénements indésirables liés aux traitements retenus dans l'analyse principale et leurs fréquences associées pour les comparateurs capecitabine et pembrolizumab tenant compte de la récurrence – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Els de grade 3 et plus, supérieurs à ≥ 1% | Taux d'EI, (%) | |
|--|----------------|---------------|
| | Capécitabine | Pembrolizumab |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | 0,20% | 5,20% |
| Anémie | 0,02% | 18,20% |
| Asthénie | 0,00% | 3,20% |
| Diarrhées | 3,22% | 2,20% |
| Fatigue | 3,00% | 3,50% |
| Syndrome main-pied | 18,80% | 0,00% |
| Réaction à l'injection | 0,00% | 2,60% |
| Menstruations irrégulières | 13,10% | 0,00% |
| Leucopénie | 0,02% | 0,00% |
| Lymphocytopénie | 0,09% | 0,00% |
| Vomissement | 0,09% | 3,30% |
| Neutropénie | 1,80% | 34,60% |
| Skin changes | 0,00% | 3,80% |
| Vomissement | 0,70% | 2,30% |
| Hypertension | 0,00% | 0,00% |

Arrêt de traitement

La durée de traitement d'olaparib est issue de l'essai OlympiA, à travers le critère TTD (Time to conti-

Figure 11 : Courbe de KM de la TTD pour les bras olaparib et placebo + surveillance active – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



nuation, délai jusqu'à l'arrêt du traitement).Dis

Pour l'analyse complémentaire - en analyse de scénario, considérant les comparateurs externes à l'essai OlympiA, les données relatives à/au :

- La capécitabine proviennent de l'essai CIBOMA – seule essai mené dans une population occidentale. Les taux de patients ayant terminé les cycles de traitement dans cette étude sont considérés, du 1er cycle au 8ème maximum, permettant de capper à 8 cycles maximum de capécitabine,
- Pembrolizumab proviennent de l'essai KEYNOTE-522. La courbe d'IDFS sert de proxy, avec un capping appliqué équivalent à la durée médiane totale de traitement – considérant ainsi les phrases de traitement néoadjuvante et adjuvante (57,9 semaines, soit 13,2 mois).

4.4.3. Estimation des courbes de survies

4.4.3.1. Source de données

Les données cliniques utilisées dans le modèle économique sont essentiellement issues des quatre essais suivants :

- **OlympiA** : Essai pivot de phase III, international, randomisée en double aveugle versus placebo, gel des données au 12 juillet 2021 portant sur un suivi médian de 3,5 ans. L'objectif était de démontrer la supériorité de l'olaparib, par rapport au placebo, en tant que traitement adjuvant après une chimiothérapie (néo)adjuvante chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence, avec mutation germinale du gène BRCA 1/2 (g BRCA m) et HER2-.

Le critère de jugement principal de l'essai était la survie sans maladie invasive (IDFS) et les deux critères secondaires d'efficacité sont la survie sans maladie à distance (DDFS) et la survie globale (SG).

- **OlympiAD** : Essai pivot de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, essai clinique comparant olaparib au traitement par chimiothérapie chez les patients atteint d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation BRCA germinale.
- **Publication Collins et al (48)** : Etude rétrospective en vie réelle sur la base de données américaines Flatiron ayant évalué l'efficacité des inhibiteurs du CDK4/6 plus hormonothérapie pour les patients HER2-/HR+ au stade métastatique.
- **KEYNOTE-355** : Étude de phase III randomisée, en double aveugle, évaluant le pembrolizumab associé à la chimiothérapie par rapport au placebo associé à la chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein triple négatif localement récurrent, inopérable ou métastatique, non traité auparavant.

Les sources de données citées ci-dessus étant les essais pivots respectifs des options thérapeutiques recommandées - selon l'état de santé considéré, celles-ci ont été considérées pour alimenter le modèle. Le tableau ci-dessous reprend les sources de données cliniques utilisées, permettant de calculer les probabilités de transition.

Tableau 32 : Sources des données cliniques utilisées pour alimenter le modèle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Probabilité de transition | | Source de données |
|---------------------------|--|---|
| TP1 | IDFS à 'non-metastatic recurrence' | IDFS, OlympiA |
| TP2 | IDFS à 'metastatic recurrence' | IDFS, OlympiA |
| TP3 | IDFS à 'Death' | Tables de mortalité de la population générale Française /surrisque de mortalité |
| TP4 | 'non-metastatic recurrence' à 'metastatic breast cancer' | DDFS, OlympiA |
| TP5 | 'non-metastatic recurrence' à 'Death' | SG, OlympiA |
| TP6 | 'early onset metastatic breast cancer' à 'Death' | SG, OlympiA |
| TP7 | 'late onset metastatic breast cancer' à 'Death' | Données externes (OlympiAD (33), Collins et al. (48), Keynote 355 (49)) |

4.4.3.2. Sélection des fonction paramétriques

Pour rappel, modélisation distincte des différentes sous-population (TNBC et HR+).

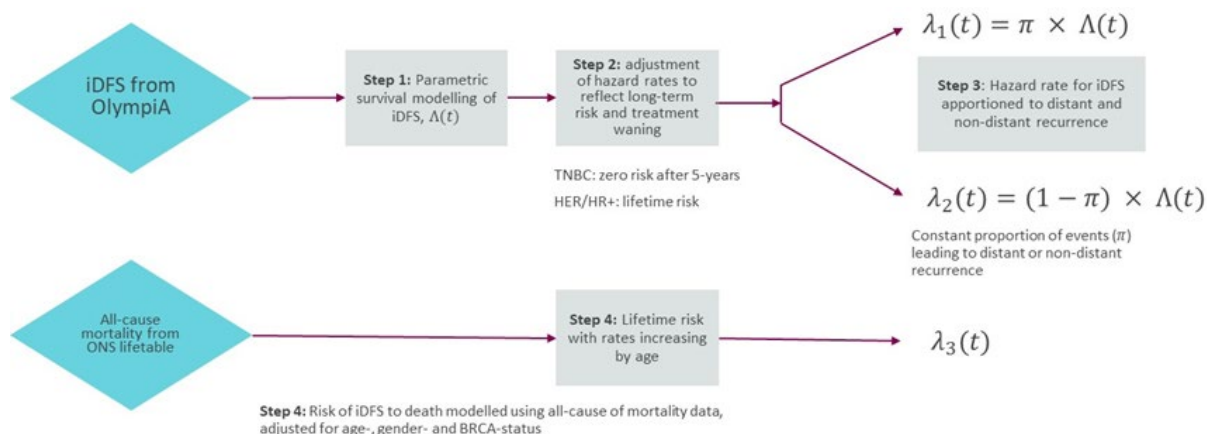
Pour les différents modèles de survie paramétriques explorés, les 3 étapes suivantes ont été suivies :

- **Ajustement visuel** : une inspection visuelle a été conduite pour évaluer l'ajustement des courbes aux données cliniques de Kaplan-Meier observées dans l'essai OlympiA.
- **Ajustement statistique** : le critère d'information Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) étaient calculés pour identifier les modèles paramétriques offrant le meilleur ajustement d'un point de vue statistique. Le modèle minimisant ces critères était considéré comme celui ayant la meilleure qualité d'ajustement aux courbes de Kaplan-Meier de ces essais. Parmi les courbes paramétriques standards disponibles (Weibull, exponentielle, log-normal, log-logistique, Gompertz et Gamma-généralisée), le choix final doit permettre un équilibre entre l'ajustement statistique et la plausibilité clinique de l'extrapolation.

- **Validité clinique** : les experts cliniciens réunis lors des réunions du comité scientifique ont été sollicités afin de valider les fonctions d'extrapolation les plus plausibles cliniquement pour l'iDFS et la SG pour chaque bras du modèle dans ce contexte.

TP1/TP2 – analyse de référence

Figure 12 : Illustration des étapes de la dérivation des risques spécifiques pour TP1, TP2 et TP3 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



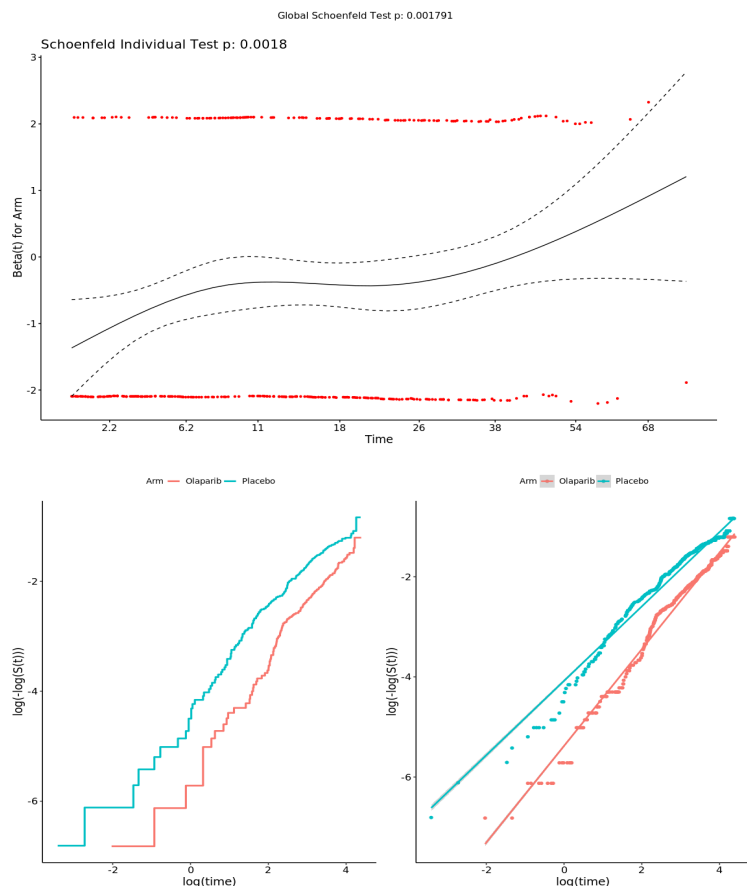
Etape 1 : sélection des extrapolations de survie

Tableau 33 : Proportion des récurrences pour TP1 vs TP2 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Proportion des récurrences | Source | Taux - Olaparib | Taux - Placebo | Taux - Total |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Proportion de récurrences loco-régionales pour (TP1 vs TP2) | OlympiA, critère iDFS | 24,6% (33/134) | 23,2% (48/207) | 23,8% (81/341) |
| Proportion de récurrences distantes pour (TP1 vs TP2) | OlympiA, critère iDFS | 75,4% (99/134) | 76,8% (159/207) | 76,2% (258/341) |

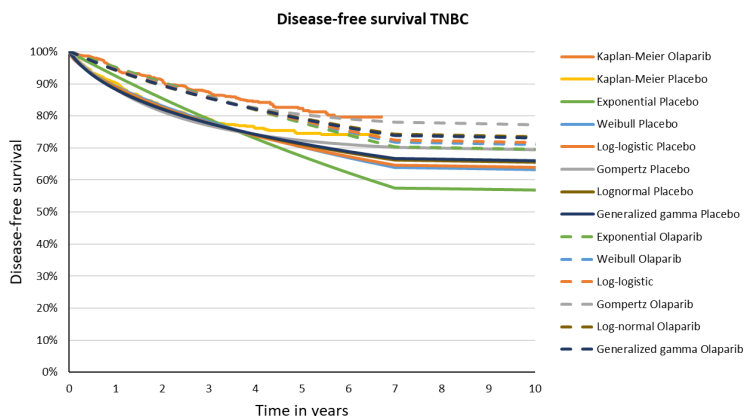
Test de l'hypothèse de la proportionnalité des risques

Figure 13 : Courbes des risques log-cumulatifs et Graphique des résidus de Schönefeld pour l'IDFS pour la population ITT – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



Sélection des extrapolations pour TP1/TP2

Figure 14 : Modèles paramétriques pour TP1/TP2, TNBC (Données ITT appliquées à la population TNBC et hypothèses spécifiques associées) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



Données ITT (OlympiA) sur l'IDFS appliquées à la sous-population TNBC

Tableau 34 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP1/TP2, populations TNBC (données ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Ajustement statistique | |
|------------------------|---------|
| Olaparib | Placebo |

| Fonction | AIC | BIC | AIC | BIC |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|
| Exponentielle | 1750,43 | 1755,26 | 2508,00 | 2512,82 |
| Weibull | 1750,93 | 1760,58 | 2472,80 | 2482,43 |
| Log-logistique | 1749,86 | 1759,51 | 2468,38 | 2478,02 |
| Log-normale | 1748,88 | 1758,53 | 2458,98 | 2468,62 |
| Gompertz | 1748,18 | 1757,83 | 2461,37 | 2471,01 |
| Gamma-généralisée | 1749,98 | 1764,45 | 2463,04 | 2477,50 |

Tableau 35 : IDFS selon les différentes distributions paramétriques à 1, 5 et 10 ans – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Distributions | 1 an | 5 ans | 10 ans |
|-----------------|-------------------|------|-------|--------|
| Olaparib | Exponentielle | 95% | 78% | 70% |
| | Weibull | 95% | 78% | 71% |
| | Log-logistique | 95% | 79% | 72% |
| | Gompertz | 94% | 80% | 77% |
| | Log-normale | 94% | 79% | 73% |
| | Gamma généralisée | 94% | 79% | 73% |
| Placebo | Exponentielle | 92% | 67% | 57% |
| | Weibull | 89% | 70% | 63% |
| | Log-logistique | 89% | 70% | 64% |
| | Gompertz | 88% | 72% | 69% |
| | Log-normale | 88% | 71% | 66% |
| | Gamma généralisée | 88% | 71% | 66% |

Données ITT (OlympiA) sur l'IDFS appliquées à la sous-population HR+/HER2-

Figure 15 : Modèles paramétriques pour TP1/TP2, HR+ (Données ITT appliquées à la population HR+ et hypothèses spécifiques associées) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

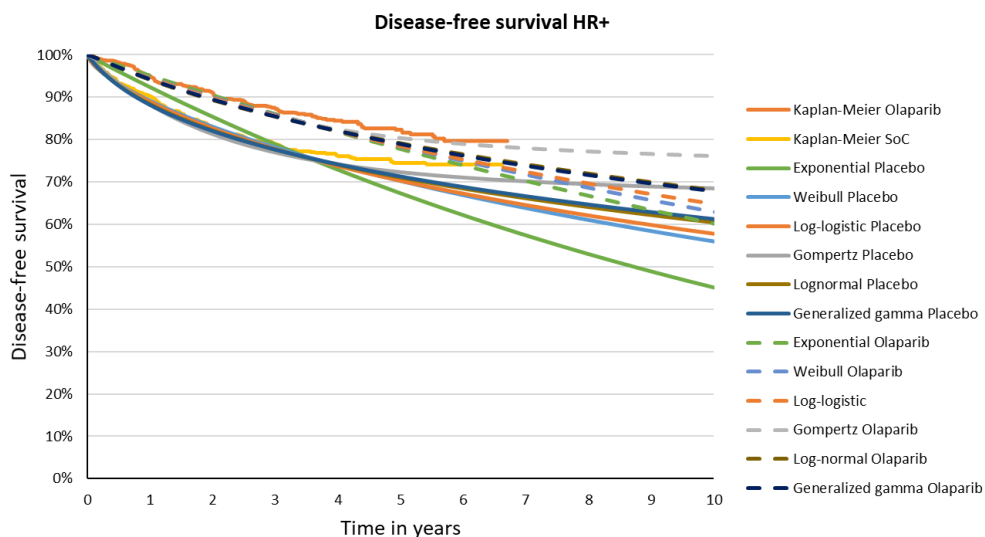


Tableau 36 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP1/TP2, populations HR+ (données ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Ajustement statistique | | | |
|-------------------|------------------------|---------|---------|---------|
| | Olaparib | | Placebo | |
| Fonction | AIC | BIC | AIC | BIC |
| Exponentielle | 1750,43 | 1755,26 | 2508,00 | 2512,82 |
| Weibull | 1750,93 | 1760,58 | 2472,80 | 2482,43 |
| Log-logistique | 1749,86 | 1759,51 | 2468,38 | 2478,02 |
| Log-normale | 1748,88 | 1758,53 | 2458,98 | 2468,62 |
| Gompertz | 1748,18 | 1757,83 | 2461,37 | 2471,01 |
| Gamma-généralisée | 1749,98 | 1764,45 | 2463,04 | 2477,50 |

Tableau 37 : IDFS selon les différentes distributions paramétriques à 1, 5 et 10 ans – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Les distribution | 1 an | 5 ans | 10 ans |
|----------|-------------------|------|-------|--------|
| Olaparib | Exponentielle | 95% | 78% | 70% |
| | Weibull | 95% | 78% | 71% |
| | Log-logistique | 95% | 79% | 72% |
| | Gompertz | 94% | 80% | 77% |
| | Log-normale | 94% | 79% | 73% |
| | Gamma généralisée | 94% | 79% | 73% |

| | | | | |
|----------------|-------------------|-----|-----|-----|
| Placebo | Exponentielle | 92% | 67% | 57% |
| | Weibull | 89% | 70% | 63% |
| | Log-logistique | 89% | 70% | 64% |
| | Gompertz | 88% | 72% | 69% |
| | Log-normale | 88% | 71% | 66% |
| | Gamma généralisée | 88% | 71% | 66% |

Etape 2 : Modélisation du risque de récurrence à long-terme

Dans la modélisation, le risque de récurrence chez les patients atteints d'un cancer du sein TNBC est supposé être nul à partir de la septième année de l'horizon temporel. Cependant, après discussion avec les experts, un taux constant de 0,5% annuel a été appliqué après 7 ans.

Etape 3 : Probabilité conditionnelle pour la récurrence non métastatique

La probabilité conditionnelle de développer une récurrence non métastatique, après avoir eu événement dans l'état iDFS a été estimée à partir du résumé du premier événement iDFS dans OlympiA.

Pour l'analyse principale, la probabilité conditionnelle de récurrence non distante a été supposée identique dans les deux bras, étant donné qu'il n'a pas été démontré que le traitement par olaparib avait un impact sur le type d'événement observé. Cette hypothèse est étayée par les probabilités d'événement constantes observées dans les différents groupes, soit 24,6 % pour olaparib et 23,2 % pour le placebo. La probabilité conditionnelle a été fixée à 23,8 % sur la base du nombre total d'événements chez les patients en iDFS (N=341) et de récurrence non distante (n=81) dans les deux bras. La probabilité conditionnelle correspondante d'une récurrence à distance était de 76,2%.

Validité externe

Tableau 38 : IDFS modélisées à partir des données ITT d'OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Bras | Population | IDFS | | | |
|---------------------------|---|------|--------|--------|--------|
| | | 5ans | 10ans | 15ans | 20 ans |
| HR+/HER2- | Exponentielle | 67% | 45% | 30% | 19% |
| | Log-normale | 71% | 60% | 53% | 46% |
| | Gompertz | 72% | 68% | 65% | 62% |
| Validation externe | Pan et al (ER+/HER2-), pop avec >4 ganglions positifs | 78% | 64% | 55% | 48% |
| TNBC | Exponentielle | 67% | 56% | 53% | 49% |
| | Log normale | 71% | 64% | 60% | 56% |
| | Gompertz | 72% | 68% | 64% | 59% |
| Validation externe | Copson et al (TNBC) | | 77,02% | 71,15% | |
| | Dent et al. - TNBC | 68% | 64% | 64% | |

TP4 / TP5 – analyse de référence

Sélection des extrapolations pour TP4

La figure ci-après présente les différentes fonctions paramétriques modélisées à partir des données ITT et en considérant les caractéristiques des patients de la population ITT.

Figure 16 : Modèles paramétriques pour TP4 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

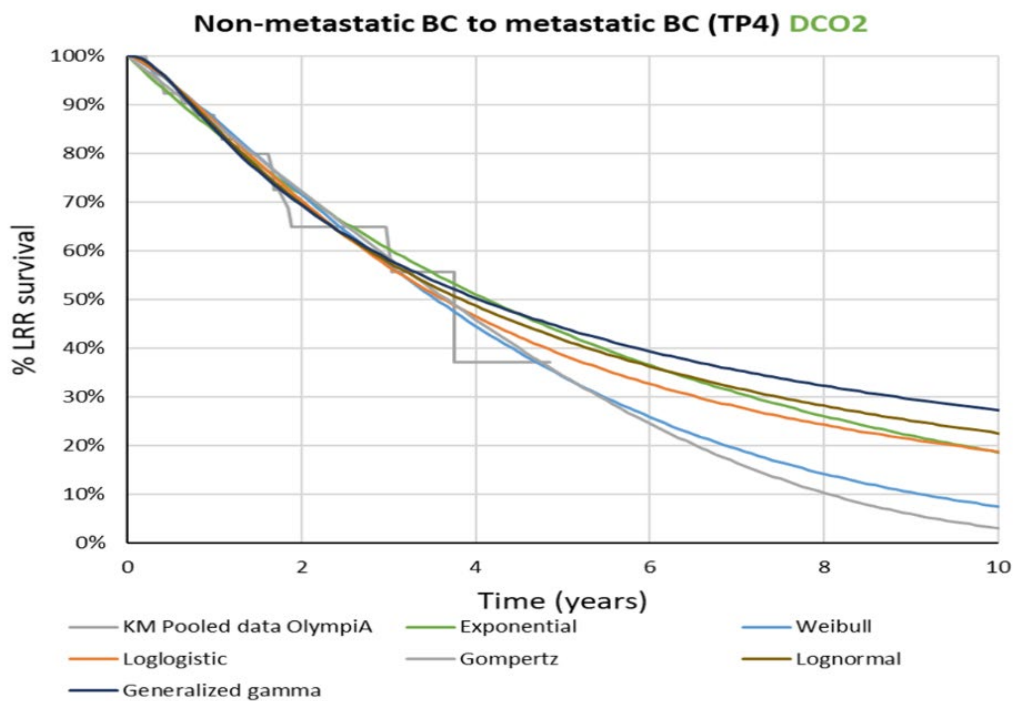


Tableau 39 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP4 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

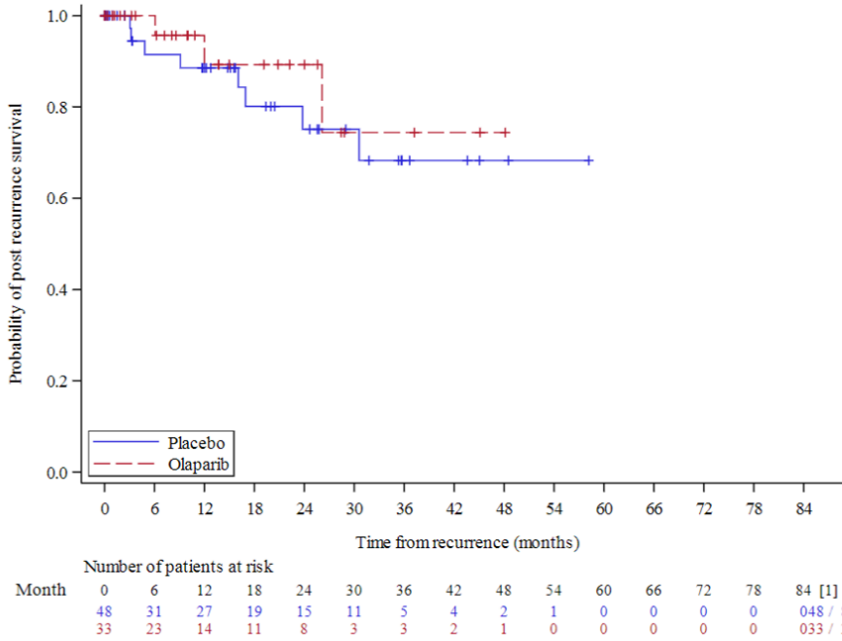
| Fonction | Ajustement statistique | |
|-------------------|------------------------|--------|
| | AIC | BIC |
| Exponentielle | 159,99 | 162,38 |
| Weibull | 160,70 | 165,48 |
| Log-logistique | 160,33 | 165,12 |
| Log-normale | 161,57 | 166,36 |
| Gompertz | 159,61 | 164,40 |
| Gamma Généralisée | 161,54 | 168,72 |

Tableau 40 : Taux selon les différentes distributions paramétriques à 5, 10 et 20 ans – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Les distributions | 5 ans | 10 ans | 20 ans |
|-------------------|-------|--------|--------|
| Exponentielle | 43% | 19% | 3% |
| Weibull | 34% | 8% | 0% |

| | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|
| Log-logistique | 39% | 19% | 8% |
| Gompertz | 34% | 3% | 0% |
| Log-normale | 42% | 23% | 10% |
| Gamma généralisée | 44% | 27% | 15% |

Figure 17 : Survie après récurrence des patients atteintes d'un cancer du sein invasif locorégional ou controlatéral dans l'étude OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



Sélection des extrapolations pour TP5

La figure ci-après présente les différentes fonctions paramétriques modélisées à partir des données ITT pour TP5.

Figure 18 : Modèles paramétriques pour TP5 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

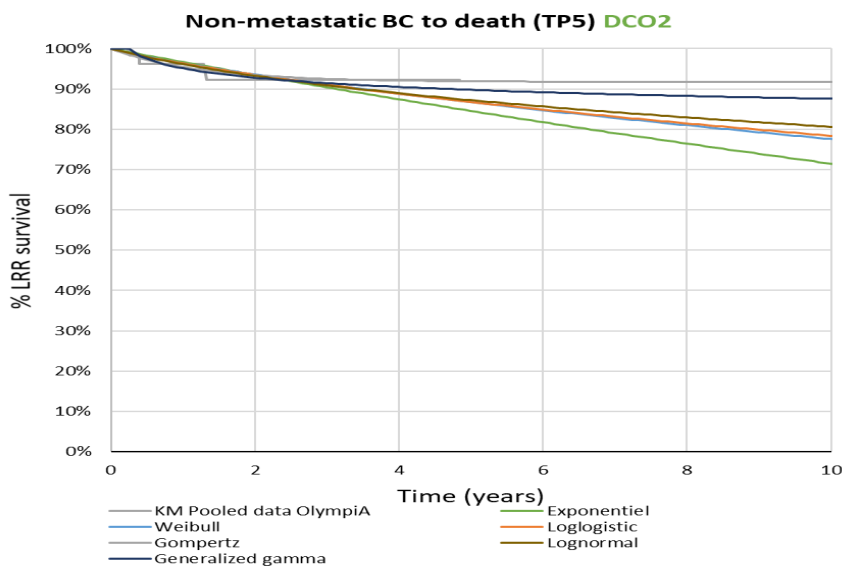


Tableau 41 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP5 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

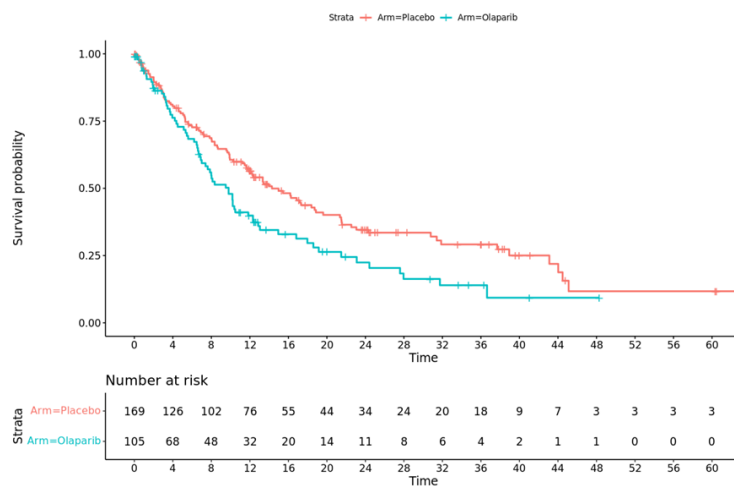
| Fonction | Ajustement statistique | |
|-------------------|------------------------|-------|
| | AIC | BIC |
| Exponentielle | 43,25 | 45,65 |
| Weibull | 45,10 | 49,89 |
| Log-logistique | 45,04 | 49,83 |
| Log-normale | 44,25 | 49,04 |
| Gompertz | 44,58 | 49,37 |
| Gamma Generalisée | 43,23 | 50,41 |

Tableau 42 : Taux selon les différentes distributions paramétriques à 10, 20 et 30 ans – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Les distributions | 10 ans | 20 ans | 30 ans |
|-------------------|--------|--------|--------|
| Exponentielle | 71% | 51% | 36% |
| Weibull | 78% | 64% | 53% |
| Log-logistique | 78% | 67% | 59% |
| Gompertz | 92% | 92% | 92% |
| Log-normale | 81% | 72% | 67% |
| Gamma généralisée | 88% | 85% | 84% |

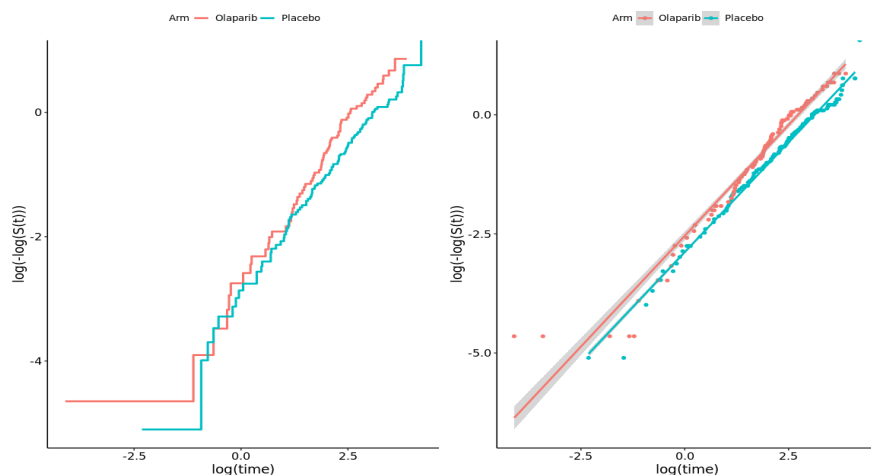
TP6 – analyse de référence

Figure 19 : Survie après récurrence métastatique à distance dans l'étude OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



Test de l'hypothèse de la proportionnalité des risques

Figure 20 : Courbes des risques log-cumulatifs de TP6 dans la population ITT – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



Sélection des extrapolations pour TP6

Figure 21 : Modèles paramétriques pour TP6 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

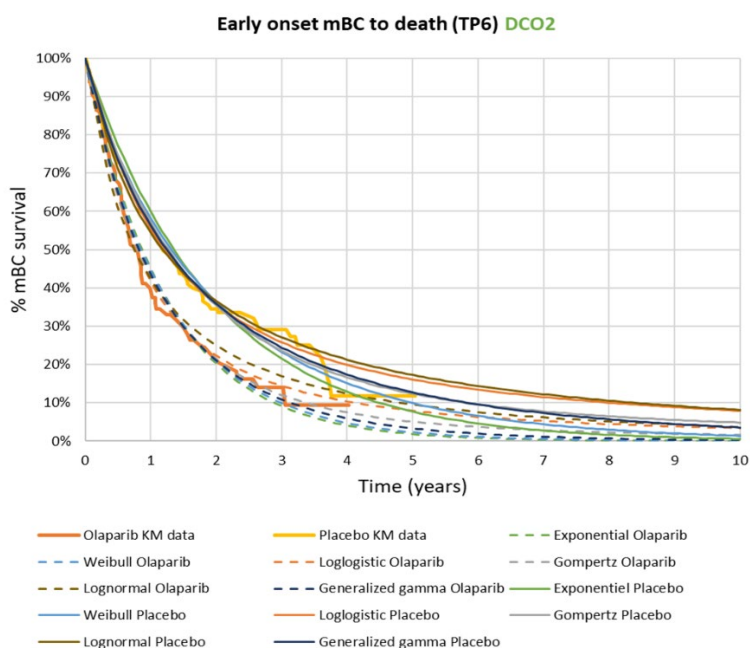


Tableau 43 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP6 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Ajustement statistique | | | |
|----------------|------------------------|--------|---------|--------|
| | Olaparib | | Placebo | |
| Fonction | AIC | BIC | AIC | BIC |
| Exponentielle | 521,45 | 524,10 | 857,49 | 860,62 |
| Weibull | 523,23 | 528,54 | 857,69 | 863,95 |
| Log-logistique | 522,39 | 527,70 | 857,62 | 863,88 |

| | | | | |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Log-normale | 522,06 | 527,37 | 857,19 | 863,45 |
| Gompertz | 530,99 | 536,29 | 859,17 | 865,43 |
| Gamma Generalisée | 524,53 | 532,49 | 858,21 | 864,47 |

Tableau 44 : Taux selon les différentes distributions paramétriques à 2, 5 et 10 ans – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Les distribution | 2 ans | 5 ans | 10 ans |
|-----------------|-------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Olaparib | Exponentielle | 20% | 2% | 0% |
| | Weibull | 21% | 2% | 0% |
| | Log-logistique | 22% | 8% | 3% |
| | Gompertz | 21% | 5% | 2% |
| | Log-normale | 25% | 10% | 4% |
| | Gamma généralisée | 21% | 3% | 0% |
| Placebo | Exponentielle | 36% | 8% | 1% |
| | Weibull | 36% | 10% | 1% |
| | Log-logistique | 36% | 16% | 8% |
| | Gompertz | 35% | 12% | 5% |
| | Log-normale | 37% | 17% | 8% |
| | Gamma généralisée | 36% | 13% | 4% |

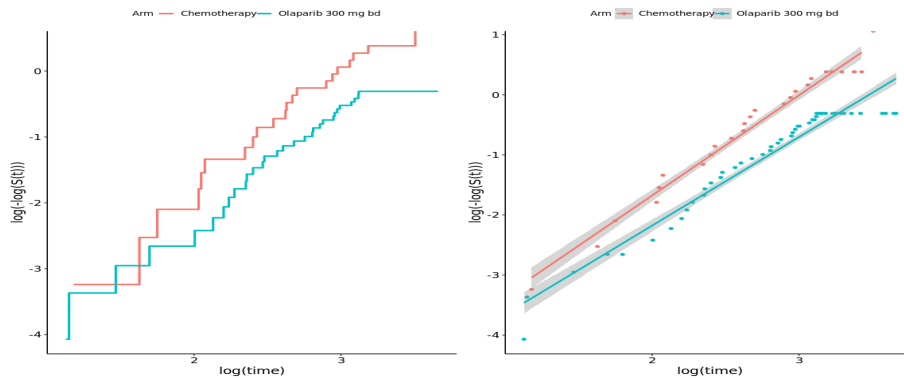
TP7 – analyse de référence

Tableau 45 : Répartition des traitements au stade de récurrence métastatique tardive – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Histologie | Patient ayant reçu Olaparib en maintenance après chimiothérapie au stade adjuvant | | Patients ayant reçu une chimiothérapie seule au stade adjuvant | | Patient ayant reçu pembrolizumab en au stade adjuvant | | Patient ayant reçu abémaciclib en au stade adjuvant | |
|-------------|---|--|---|----------------------------|---|-----------------------|---|--|
| | 1ère ligne | 2ème ligne | 1ère ligne | 2ème ligne | 1ère ligne | 2ème ligne | 1ère ligne | 2ème ligne |
| TNBC | Pembrolizumab + paclitaxel : 38% Chimio. Seule : 62% | Sacituzumab govitecan | Inhibiteur de PARP (olaparib, talozaparib) : 62% Pembrolizumab + paclitaxe : 38% | sacituzumab govitecan | Inhibiteur de PARP (olaparib, talozaparib) : 100% | sacituzumab govitecan | NA | NA |
| HR+ | Inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib) : 60% Chimiothérapie (si crise viscérale) : 40%*** | Chimiothérapie (capecitabine, taxol, eribulin,) : 55%** Inhibiteurs de mTOR + exemestane : 25%** Hormonothérapie (fulvestrant) : 20%** | Inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib) : 60% Chimiothérapie (si crise viscérale) : 40%*** | Inihibiteur de PARP : 100% | NA | NA | Inhibiteur de PARP: 100% | Chimiothérapie (capecitabine, taxol, eribulin,) : 55%** Inhibiteurs de mTOR + exemestane : 25%** Hormonothérapie (fulvestrant) : 20%** |

Test de l'hypothèse de la proportionnalité des risques :

Figure 22 : Courbes des risques log-cumulatifs de TP7 dans OlympiAD – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



Sélection des extrapolations pour TP7 :

Sont présentées pour TP7, les extrapolations considérant les données de l'essai OlympiAD et Collins et al. OlympiAD

OLYMPIA AD

Figure 23 : Modèles paramétriques pour TP7 - OlympiAD – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

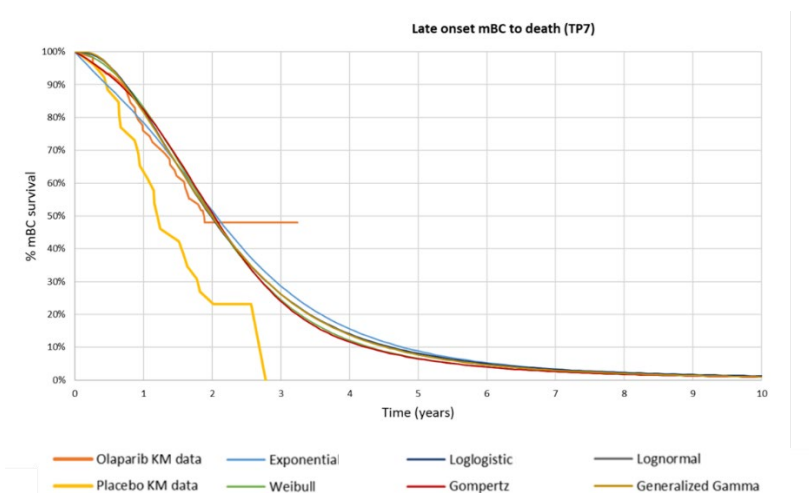


Tableau 46 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP7 – OlympiAD – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Ajustement statistique | | | |
|-------------------|------------------------|--------|---------|--------|
| | Olaparib | | Placebo | |
| Fonction | AIC | BIC | AIC | BIC |
| Exponentielle | 281,91 | 283,98 | 171,69 | 173,02 |
| Weibull | 279,05 | 283,21 | 166,64 | 169,3 |
| Log-logistique | 276,49 | 280,65 | 165,32 | 167,98 |
| Log-normale | 275,64 | 279,8 | 164,95 | 167,61 |
| Gompertz | 282,67 | 286,82 | 169,53 | 172,2 |
| Gamma-généralisée | 277,26 | 283,49 | 166,95 | 170,94 |

COLLINS et al. (48)

Figure 24 : Modèles paramétriques pour TP7 - Collins et al. – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

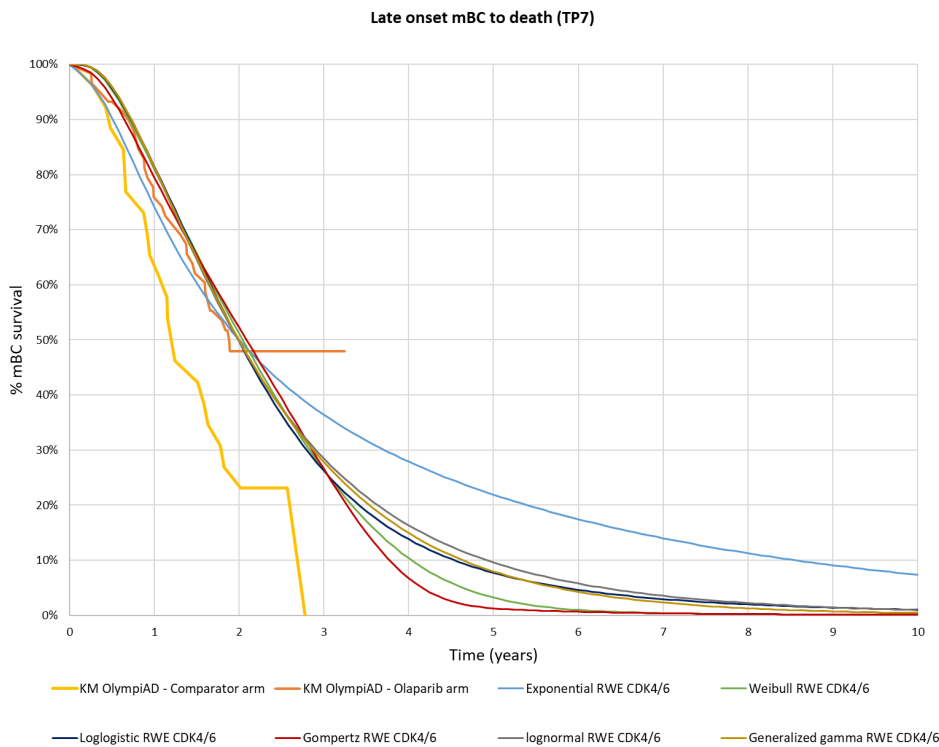


Tableau 47 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP7 – Collins et al. – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Fonction | Ajustement statistique | |
|-------------------|------------------------|--------|
| | AIC | BIC |
| Exponentielle | 133,26 | 134,84 |
| Weibull | 125,04 | 128,2 |
| Log-logistique | 123,74 | 126,91 |
| Log-normale | 124,15 | 127,32 |
| Gompertz | 128,19 | 131,36 |
| Gamma Generalisée | 126,09 | 130,84 |

Tableau 48 : Validation externe de la survie globale de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Bras | Population | OS | | | | | | |
|---------------|------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
| | | 1 ans | 2 ans | 3 ans | 5 ans | 10 ans | 15 ans | 20ans |
| CEM - Placebo | TNBC | 99% | 95% | 91% | 83% | 63% | 56% | 51% |
| | HR+ | 98% | 94% | 89% | 82% | 68% | 58% | 50% |
| Dent et al | TNBC | 92% | 87% | 73% | 73 | 63% | 62% | - |

| | | | | | | | | |
|--|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| Copson et al | TNBC | - | - | - | 71% | - | - | - |
| Pan et al (N4-9) | HR+ | 99% | 98% | 94 | 94% | 82% | 72% | - |
| Heikki et al * (contrôle) | TNBC | 85% | 82% | 75% | 75% | 69% | 63% | - |
| Heikki et al* (contrôle) | HR+ | 99% | 97% | 93% | 93% | 85% | 74% | - |

*Courbes digitalisées

| Libellé | Hypothèses | Justification/référence | Analyse de sensibilité |
|--|--|--|--|
| Modélisation | | | |
| Structure du modèle | Modèle semi-markovien à 5 états de santé exclusifs comprenant un état absorbant et 7 probabilités transitionnelles | Structure auparavant utilisée dans d'autres évaluations menées en oncologie dans des indications de traitement adjuvant en France, à savoir les dossiers d'efficience de Keytruda® 2019(30), Tafinlar® 2019(31) et Kadcyra® 2020(32). Structure jugée comme acceptable par le DEAI lors de la rencontre pré-dépôt et validée par les experts cliniciens | - |
| Caractère précoce/tardif de la récurrence | Les patients présentant une récurrence métastatique à distance durant les 3 premières années après l'initiation du traitement évoluent vers l'état « cancer métastatique précoce » | Différence de pronostic entre les récurrences précoces et tardives. Les experts se sont accordés sur 36 mois en analyse de référence lors de la réunion de comité scientifique (50–52) | Le caractère précoce/tardif de la récurrence peut être modifié dans le modèle à 12 et 24 mois |
| Surmortalité liée au traitement par chimiothérapie | Le traitement par chimiothérapie entraîne un surrisque de mortalité, fixé à 2 | Hypothèse validée par les experts cliniciens | Taux (SMR=1,46) issu de Mai et al. associé au gène BRCA. |
| Comparateurs | | | |
| Comparateurs retenus | Le comparateur de l'analyse de référence retenu est le traitement de fond représenté par le bras contrôle de l'étude OlympiA | Aujourd'hui, il n'existe pas de stratégie thérapeutique spécifique et dédiée à la prise en charge des patients avec un cancer du sein précoce avec mutation mBRCA1/2 et à haut risque de rechute | Deux molécules ont été revues pour une intégration en analyse exploratoire - Chez les patients TNBC : le pembrolizumab, la capécitabine |
| Population simulée | | | |
| Population | La population ITT de l'essai est cohérente par rapport à | La population de l'analyse est cohérente avec la population revendiquée à l'AMM et au remboursement | Analyse considérant la population ITT sans |

| | | |
|---|--|---|
| celle pour laquelle le remboursement de Lynparza® est demandé | | distinction de sous-groupe |
| Cette population HER2- est composée de deux histologies distinctes avec : | | Analyses en scénario considérant les données de sous-groupes spécifiques aux deux histologies |
| Les patients HR+ (HR+/HER2-) : patients positifs aux récepteurs hormonaux, | | |
| Les patients TNBC (HR-/HER2-) : patients atteints d'un cancer du sein triple négatif. | | |

| Gestion de la dimension temporelle | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| Durée de simulation | 43 ans | Horizon temporel correspondant à l'espérance de vie des femmes en population générale à partir de 43,3 ans | Analyses complémentaires avec un horizon temporel à 15, 20 et 30 ans |
| Durée des cycles | 1 mois (4,35 semaines) | Cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie | - |
| Taux d'actualisation | Un taux d'actualisation de 2,5% est appliqué sur les coûts et les effets | Correspond aux recommandations de la HAS. | Analyses complémentaires à 0% et 4,5% |
| Probabilité de transition | | | |
| TP1/TP2 | TP1 représente le risque du patient de présenter une récurrence non-métastatique à partir de l'état IDFS. TP2 représente le risque de présenter une récurrence métastatique, à partir de l'état IDFS. Extrapolation via la fonction log-normale pour HR+/HER2- et TNBC | TP1 et TP2 sont estimées conjointement en répartissant les risques calculés à partir des données d'IDFS entre les événements de récurrence distante ou non distante, en supposant que les proportions des récurrences non distantes et distantes sont constantes dans le temps | Extrapolation via la fonction , exponentielle pour HR+/HER2-et TNBC |
| TP3 | TP3 représente le risque de décès à partir de l'état IDFS | Les données d'OlympiA n'ont pas pu être utilisées pour estimer la probabilité de transition TP3 en raison du faible nombre d'événements observés dans l'étude : considération d'un surrisque de mortalité par rapport à la population générale | Sur risque de mortalité testé en AC (SMR=1,46) |
| TP4 | TP4 représente le risque de présenter une récurrence métastatique, après une récurrence non métastatique. Extrapolation via la fonction log-normale | Dans les différents bras, trop peu d'événements ont été observés pour estimer séparément TP4 et TP5 pour les bras olaparib et placebo dans le modèle : les mêmes TP sont donc considérées | Extrapolation via la fonction exponentielle en AC |
| TP5 | TP5 représente le risque de décès après avoir présenté | | Extrapolation via la fonction Weibull en AC |

| | | | |
|--------------------------------|---|--|--|
| | une récurrence non-métastatique. Extrapolation via la fonction exponentielle | | |
| TP6 | TP6 représente le risque de décès après avoir présenté une récurrence métastatique précoce. Extrapolation via la fonction log-normale | Cette probabilité de transition a été estimée d'après la survie observée entre l'évènement de récurrence métastatique à distance et le décès dans OlympiA | Extrapolation via la fonction log-normale en AC |
| TP7 | TP7 représente le risque de décès après avoir présenté une récurrence métastatique tardive Extrapolation via la fonction log-normale pour OlympiAD et Collins et al | La probabilité de transition TP7 a été modélisée à l'aide de données externes à l'essai OlympiAD, publication de Collins et al, et l'essai Keynote-355 | Extrapolation via la fonction exponentielle pour OlympiAD et Collins et al |
| Durée de traitement | | | |
| Analyse principale | La durée de traitement d'olaparib est issue de l'essai OlympiA, à travers le critère de TTD | Les patients peuvent poursuivre le traitement jusqu'à 1 an, ou jusqu'à récurrence radiologique de la maladie ou toxicité inacceptable, selon l'évènement survenant en premier. | - |
| Evènements indésirables | | | |
| Evènements indésirables | Sélection des EIs de grade ≥ 3 présents chez au moins 1% des patients, exprimés en taux d'évènements-patients (considérant les récurrences) retrouvés dans au moins l'un des bras de traitement dans l'essai OlympiA. Un seuil de 2% a été sélectionné pour les comparateurs externes à OlympiA en analyse complémentaire (en analyse en scénario) | Cette méthode de sélection permet d'intégrer 66,8% et 20,7% des effets indésirables grade ≥ 3 pour le bras olaparib et traitement de fond respectivement | - |

4.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 49 : Décréments d'utilité liés aux Els utilisés dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Evènements indésirables | Désutilité | Source |
|--|------------|---------------------------|
| Anémie | -0,010 | NICE TA423 (eribuline) |
| Neutropénie fébrile | -0,007 | NICE TA423 (eribuline) |
| Diminution des globules blancs | -0,003 | NICE TA423 (eribuline) |
| Fatigue | -0,115 | Lloyd et al. (2006) |
| Diminution des lymphocytes | -0,090 | Bullement et al. (2019) |
| Hypertension | -0,153 | Swinburn et al. (2010) |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | -0,072 | Moyenne des désutilités |
| Asthénie | -0,115 | Lloyd et al. (2006) |
| Diarrhée | -0,103 | Lloyd et al. (2006) |
| Syndrome main-pied | - 0,116 | Lloyd et al. (2006) |
| Réaction à la perfusion | -0,072 | Moyenne des désutilités |
| Menstruations irrégulières | -0,072 | Moyenne des désutilités |
| Nausées | -0,048 | Nafees et al. (2008) (53) |
| Vomissements | -0,030 | Nafees et al. (2008) (53) |
| Rash | -0,103 | Lloyd et al. (2006) (54) |

Synthèse des choix sur l'estimation des scores d'utilités

| Libellé | Hypothèse | Justification/référence | Analyses de sensibilité |
|---|--|---|---|
| Scores d'utilité associés aux états du modèle | | | |
| Analyse principale | Scores d'utilité indépendants du traitement reçu | La qualité de vie dépend de l'évolution de la maladie, et donc de l'état de santé dans lequel se trouve le patient, et non du traitement reçu. Les différences d'utilité entre les bras olaparib et placebo dans OlympiA et OlympiAD n'était pas cliniquement pertinente. | |
| | Analyse prenant en compte les utilités en EQ-5D-3L (tarif FR), via le mapping de Longsworth et al. | Recommandation du SEM | Analyse de sensibilité avec les scores issus de l'EQ-5D-5L (avec utilisation de la matrice de pondération française), à partir d'un mapping |

| | | | |
|---|--|--|--|
| | | | de Meunier et al. permettant d'obtenir des valeurs d'EQ-5D-5L françaises |
| | | | Analyse de sensibilité avec les scores issus de Verill et al. en 2020 (retenue pour la soumission lors de l'évaluation NICE du modèle OlympiA) |
| Décréments d'utilité associés aux événements indésirables | | | |
| Analyse principale | Données issues de la littérature ou hypothèses | Absence de données spécifiques à l'indication et/ou provenant de l'essai | Non prise en compte des décrets d'utilité liés aux Els |

4.6. Mesure et valorisation des coûts

Les postes de consommation de ressources qui sont pris en compte dans le modèle incluent :

- Les coûts d'acquisition des traitements reçus dans les différents états du modèle (iDFS, récurrence non-métastatique, récurrence métastatiques précoce et récurrence métastatiques tardive) ;
- Les coûts du test BRCA ;
- Les coûts d'administration des traitements ;
- Les coûts de suivi de la maladie (consultations médicales, actes d'imagerie, etc.) ;
- Le coût du recours aux interventions chirurgicales et radiothérapies ;
- Les coûts spécifiques à certains états de santé, à savoir :
 - Suivi de la pathologie dans l'état iDFS ;
 - Suivi de la pathologie dans l'état récurrence non-métastatique ;
 - Suivi de la pathologie dans l'état récurrence métastatiques ;
- Les coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- Les coûts des traitements ultérieurs ;
- Les coûts du transport sanitaire ;
- Les coûts liés à la fin de vie pour l'état « décès » (pris en compte une seule fois dans le modèle à l'entrée du patient dans cet état).

Tableau 50 : Coûts d'acquisition de Lynparza® (olaparib) et des comparateurs – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Classe thérapeutique | Principe actif | Méthode d'administration | Dose /jour (mg) | Dosage mg | Formulation par flacon/capsule | Prix public TTC | Coût total par conditionnement | Mode de tarification | Coût/jour | Coût total par mois |
|----------------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|-------------|---------------------|
| Inhibiteur de PARP | Olaparib | Voie orale | 600 | 150 | 112 | ████████ | ████████ | Ville + Coll | 157,79 € | ████████ |
| Inhibiteur de PARP | Olaparib | Voie orale | 600 | 100 | 112 | ████████ | ████████ | Ville + Coll | 236,68 € | ████████ |
| Fluoropyrimidine | Capécitabine | Voie orale | 2500 | 500 | 120 | 145,37 € | 146,39 € | Ville + Coll | 6,10 € | 189,74 € |
| Fluoropyrimidine | Capécitabine | Voie orale | 2500 | 150 | 60 | 22,10 € | 23,12 € | Ville + Coll | 6,42 € | 199,56 € |
| Hormonothérapie | Létrozole | Voie orale | 2,5 | 2,5 | 30 | 40,45 € | 41,47 € | Ville + Coll | 1,38 € | 42,58 € |
| Hormonothérapie | Anastrozole | Voie orale | 1 | 1 | 90 | 85,74 € | 86,76 € | Ville + Coll | 0,96 € | 29,85 € |
| Hormonothérapie | Tamoxifène | Voie orale | 20 | 10 | 30 | 3,74 € | 4,76 € | Ville + Coll | 0,32 € | 10,17 € |
| Anti-PD1 | Pembrolizumab | IV | 200 | 100 | 4ml | 2 647,04 € | 2 647,04 € | Coll | 5,294.08 € | 7 673,26 € |
| Anti-PD1 | Pembrolizumab | IV | 400 | 100 | 4ml | 2 647,04 € | 2 647,04 € | Coll | 10,588.16 € | 7 673,26 € |

Tableau 51 : Coût du test BRCA 1/2 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Actes techniques | Code acte RIHN V2022 | Libellé de l'acte | Coût maximal (€) | Source |
|------------------------|----------------------|---|------------------|----------------|
| Test mutation BRCA 1/2 | N452 | Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb | 882,90 € | RIHN 2022 (55) |

Tableau 52 : Coût d'administration d'un traitement par voie IV (perfusion) en HDJ – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Secteur | Soins palliatifs (GHM) | Taux de sondage | ERE | Effectif 2021 | Coût (€2022) | Tarif T2A 2022 | Moyenne des tarifs | Coût/tarif considéré |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------|-----|---------------|--------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| Public | 28Z07Z | 19,3% | Bon | 2 107 664 | 440 € | GHS 9606 : 418,51 € | 418,51 € | 418,51 € |
| Privé | 28Z07Z | 8,4% | Bon | 763 920 | 241 € | GHS 9606 : 321,41 € | 321,41 € | 321,41 € |
| Coût moyen pondéré sans transport | | | | | | | | 392,68 € |
| Coût moyen pondéré avec transport | | | | | | | | 496,46 € |

GHM : groupe homogène de malade

Tableau 53 : Ressources consommées dans le cadre du suivi d'un cancer du sein au stade précoce - Fréquence – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Catégorie | Stade iDFS (moyenne) | | Stade récidive loco-régionale (moyenne) | | Stade récidive métastatique (moyenne) | |
|--------------|----------------------|----------|---|----------|---------------------------------------|----------|
| | Par an | Par mois | Par an | Par mois | Par an | Par mois |
| Généraliste | - | | - | | 2 | 0,16 |
| Oncologue | 2 | 0,16 | 3 | 0,25 | 4 | 0,33 |
| NFS | 1 | 0,08 | 2 | 0,16 | 2 | 0,16 |
| Mammographie | 1 | 0,08 | 1 | 0,16 | 1 | - |
| Echographie | 1 | 0,08 | 1 | 0,08 | 1 | 0,08 |
| IRM mammaire | 1 | 0,08 | 2 | 0,16 | - | - |
| TEP-scan | 1 | 0,08 | 2 | 0,16 | 4 | 0,33 |

Tableau 54 : Coûts unitaires des examens biologiques impliqués dans le suivi lié à la maladie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Examens biologiques | Intitulé | Code acte | (s) | Nombre de cotations | Lettre clé | Coûts unitaire (€) |
|-----------------------------|--|-----------|-----|---------------------|------------|--------------------|
| Numération formule sanguine | Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP) | 1104 | | 22 | B | 5,94 € |

Tableau 55 : Coûts des examens d'imagerie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Actes techniques | Code acte | Libellé de l'acte | Coûts (€) |
|---|-------------------|--|-----------|
| Tomographie par émission de positrons (TEP) | ZZQL016 | Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié | 89,54 € |
| Tomodensitométrie (TDM) | ZBQH001 | Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste | 25,27 € |
| TEP-TDM | ZBQH001 + ZZQL016 | | 114,81 € |
| Mammographie | QEQQ005/QEQQ001 | Mammographie unilatérale/bilatéral | 51,84 € |
| Imagerie par résonance magnétique (IRM) | ZBQJ001 | Remnographie [IRM] du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste | 69,00 € |
| Echographie du sein | QEQM001 | Échographie unilatérale ou bilatérale du sein | 41,58 € |

Tableau 56 : Valorisation du forfait technique pour un acte d'IRM – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Types d'appareils IRM | | | | | | |
|--|----------|--------------------|------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------|
| Activité de référence | < 0,5T | > 0,5 T et < 1,5 T | 1,5 T polyvalent | 1,5 T dédié aux membres | 1,5 T spécialisé os-téo-articulaire | > 1,5 T |
| Toutes zones géographiques | 3 500 | 4 000 | 4 750 | 4 500 | 4 500 | 4 500 |
| Amortis*, forfaits pleins | | | | | | |
| Paris | 124,62 € | | 72,64 € | 85,68 € | 138,83 € | |
| Région parisienne hors Paris | 120,94 € | | 72,17 € | 84,64 € | 133,02 € | |
| Province | 119,68 € | | 72,01 € | 84,28 € | 124,88 € | |
| Non amortis, forfaits pleins | | | | | | |
| Paris | 125,15 € | 188,36 € | 171,09 € | 105,30 € | 121,88 € | 197,91 € |
| Région parisienne hors Paris | 121,53 € | 183,96 € | 167,38 € | 104,85 € | 120,86 € | 195,99 € |
| Province | 115,83 € | 184,00 € | 166,05 € | 104,69 € | 120,51 € | 195,91 € |
| Forfait réduit selon la tranche d'activité | | | | | | |
| Activité de référence < Activité ≤ 8000 | 70,10 € | | | 46,67 € | 48,88 € | 71,56 € |

| | | | | |
|--|--|--|----------------|----------|
| 8000 < activité < 11000 | 55,69 € | 38,73 € | 40,74 € | 61,81 € |
| Activité > 11000 | 26,11 € | 24,20 € | 25,46 € | 38,63 € |
| Seuil d'activité moyenne de référence | | | | |
| | $\frac{3500 + 4000 + 4750 + 4500 + 4500 + 4500}{6} = 4292 \text{ actes}$ | | | |
| Tarif moyen du forfait technique à taux plein | | | | |
| | Moyenne des forfaits techniques taux pleins : 130,82 € | | | |
| Tarif moyen forfait réduit selon tranche d'activité | | | | |
| Activité de référence < Activité < 8 000 | $\frac{70,10 + 46,67 + 48,88 + 71,56}{4} = 59,30\text{€}$ | | | |
| 8 000 < Activité < 11 000 | $\frac{55,69 + 38,73 + 40,74 + 61,81}{4} = 49,24\text{€}$ | | | |
| Activité > 11 000 | $\frac{26,11 + 24,20 + 25,46 + 38,63}{4} = 28,60\text{€}$ | | | |
| Nombre moyen d'actes pratiqués par appareil | | | | |
| | 2019 | Source | | |
| Nombre d'actes | 5 100 000 | Rapport cour des comptes sur la sécurité sociale - Juin 2021(56) | | |
| Nombre d'appareils | 1 034 | OCDE - Base de données ressources en santé (57) | | |
| Nombre d'actes par appareil | 4 932 | | | |
| Calcul du forfait technique en fonction du nombre moyen d'acte par appareil | | | | |
| Nombre d'actes | Nombre | Fréquence | Tarifs | |
| < 4292 | 4 292 | 87% | Forfait plein | 130,82 € |
| 4 293-8000 | 640 | 13% | Forfait réduit | 59,30 € |
| Total | | | | 121,54 € |

Tableau 57 : Valorisation du forfait technique pour un acte de TEP-TDM – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Classe d'appareil | TEP (Classe 2) | couplée à un scanner | | |
|--|-------------------|---|--------------|----------------|
| Activités de référence | 1 000 | | | |
| Forfait technique plein | 1 000,00 € | | | |
| Forfait technique réduit | 550,00 € | | | |
| Nombre moyen d'actes pratiqués par appareil | | | | |
| | 2019 | Source | | |
| Nombre d'actes | 554 284 | Enquête nationale de la Société Française de Médecine Nucléaire – 2020 (58) | | |
| Nombre d'appareils | 167 | OCDE - Base de données ressources en santé (57) | | |
| Nombre d'actes par appareil | 3 319 | | | |
| Calcul du forfait technique en fonction du nombre moyen d'acte par appareil | | | | |
| Nombre d'actes | Nombre | Fréquence | Tarifs | |
| ≤ 1 000 | 1 000 | 30% | Tarif plein | 975,00€ |
| > 1 000 | 2 319 | 70% | Tarif réduit | 550,00€ |
| Total | | | | 685,58€ |

Tableau 58 : Valorisation des consultations médicales – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Activités des médecins APE France métropolitaine (2020) - tout acte | Nombre d'APE | Total des honoraires | Coût / consultation (€2020) | Coût actualisé (€2022) |
|------------------------------------|---|--------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|
| Visite chez le médecin généraliste | 195 603 843 | 40 810 | 6 722 287 719,50 | 34,37 € | 34,53 € |
| Oncologue | 1 110 350 | 191 | 41 576 341,88 | 37,44 € | 37,63 € |

Tableau 59 : Ressources consommées dans le cadre du suivi d'un cancer du sein au stade précoce - Coûts – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Stade iDFS (moyenne) | | Stade récidive loco-régionale (moyenne) | | Stade récidive métastatique (moyenne) | |
|--------------|----------------------|----------|--|----------|--|----------|
| | Par an | Par mois | Par an | Par mois | Par an | Par mois |
| Généraliste | - | - | - | - | 69,07 € | 5,67 € |
| Oncologue | 75,25 € | 6,18 € | 112,88 € | 9,27 € | 150,51 € | 12,36 € |
| NFS | 5,94 € | 0,49 € | 11,88 € | 0,98 € | 11,88 € | 0,98 € |
| Mammographie | 51,84 € | 4,26 € | 51,84 € | 4,26 € | 51,84 € | 4,26 € |
| Echographie | 41,58 € | 3,42 € | 41,58 € | 3,42 € | 41,58 € | 3,42 € |
| IRM mammaire | 190,54 € | 15,65 € | 381,07 € | 31,30 € | - | - |
| PET-TDM | 800,39 € | 65,74 € | 1 600,78 € | 131,48 € | 3 201,56 € | 262,96 € |

Tableau 60 : Répartition des chirurgies au stade de récurrences loco-régionales – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Type de chirurgie | % patients |
|-----------------------|------------|
| Mastectomie totale | 12,5% |
| Mastectomie partielle | 33,3% |
| Curage lymphonodal | 50,0% |

Tableau 61 : Taux de répartition des actes chirurgicaux et des radiothérapies utilisés au stade de récurrence métastatique observés dans l'essai OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Récidive à distance | | Récidive à distance (apparition tardive) |
|-------------------------------|----------------------|---------|--|
| | (apparition précoce) | | |
| | Olaparib | Placebo | Données poolées issues d'OlympiA |
| Chirurgie (tous types) | 25,7% | 26,6% | 26,3% |
| Radiothérapie | 30,5% | 37,3% | 34,7% |

Tableau 62 : Coût moyen pondéré d'une prise en charge chirurgicale au stade non-métastatique – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Coût unitaire (€2022) | % patients |
|------------------------------|-----------------------|------------|
| Mastectomie totale | 3 886,39 € | 12,5% |
| Mastectomie partielle | 2 390,96 € | 33,3% |
| Curage lymphonodal | 1 208,89 € | 50% |
| Coût moyen pondéré | 1 887,23 € | |

Tableau 63 : Taux de métastases à distance observées dans l'essai OlympiA et calcul du coût moyen pondéré de la prise en charge par bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Olaparib (N=88) | | Placebo (N=136) | | Coût unitaire (€2022) |
|------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------------|
| | n | % | n | % | |
| Système nerveux central | 24 | 27.3% | 38 | 27.9% | 4 514,68 € |
| Os et moëlle osseuse | 10 | 11.4% | 16 | 11.8% | 3 167,88 € |
| Ganglions lymphatiques | 5 | 5.7% | 10 | 7.4% | 2 358,23 € |
| Poumon | 20 | 22.7% | 40 | 29.4% | 3 284,08 € |
| Foie | 24 | 27.3% | 27 | 19.9% | 3 734,27 € |
| Plèvre | 4 | 4.5% | 5 | 3.7% | 4 020,70 € |
| Coût moyen pondéré par bras | 3 672,83 € | | 3 662,63 € | | / |
| | 3 667,73 € | | | | / |

Source : Tableau 14.2.1 du rapport d'étude clinique de l'essai OlympiA pour les fréquences observées et ENC 2019 / T2A 2022 pour la valorisation

Tableau 64 : Coût d'une séance de radiothérapie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Sec-teur | Soins palliatifs (GHM) | Libellé | Taux de sondage | ERE | Effectif PMSI 2020 | Coût (€2022) | Tarif 2022 | T2A | Moyenne des tarifs | Coût/tarif considéré |
|-----------------------------------|------------------------|---|-----------------|-----|--------------------|--------------|--|-----|--------------------|----------------------|
| Public | 28Z18Z | Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séances | 26,0% | Bon | 1 190 746 | 172,06 € | GHS 9625 : 408,17 € GHS 9622 : 192,90 € | | 300,54 € | 172,06 € |
| Coût moyen pondéré sans transport | | | | | | | | | | 172,06 € |
| Coût moyen pondéré avec transport | | | | | | | | | | 275,84 € |

GHM : groupe homogène de malade

Tableau 65 : Acte technique associé à la séance de radiothérapie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Actes techniques | Code acte | Libellé de l'acte | Coûts (€) | Source |
|---------------------------|-----------|---|-----------|---|
| Fraction de radiothérapie | YYYY380 | Irradiation de 300 cm ² et plus en champs fixes par accélérateur par fraction de 2 Grays pour les faisceaux de 5 à 7,9 MeV | 16,70 € | Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v67 tarifs applicables au 01.04.2022) |

Tableau 66 : Coût total d'une radiothérapie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Coût €2022 | Utilisation moyenne par séance | Coût par séance (€2022) | Coût total d'une séance (€2022) | Coût total (€2022) |
|---|------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Séance de radiothérapie (avec transport) | 275,84 € | 1 | 275,84 € | 292,54 € | - |
| Fraction de radiothérapies | 16,70 € | 1 | 16,70 € | | - |
| Coût total hebdomadaire (= 5 séances) | | | | | 1 462,70 € |
| Coût total du protocole (= 5 semaines) | | | | | 7 313,50 € |

Tableau 67 : Fréquence des EI inclus dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| EI inclus grades ≥ 3 survenus chez au moins 1% des patients | OlympiA | | Capécitabine(59) | Pembrolizumab(34) |
|--|---------------|--------------|------------------|-------------------|
| | Bras olaparib | Bras placebo | | |
| Anémie | 9,77% | 0,33% | 0,02% | 18,20% |
| Diminution du nombre de leucocytes | 2,96% | 0,44% | 0,02% | 0,00% |
| Diminution du nombre de neutrophiles | 5,60% | 1,11% | 1,80% | 34,60% |
| Fatigue | 2,31% | 0,66% | 3,00% | 3,50% |
| Diminution du nombre de lymphocytes | 1,54% | 0,00% | 0,09% | 0,00% |
| Hypertension | 0,44% | 1,11% | 0,00% | 0,00% |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | 0,33% | 0,11% | 0,20% | 5,20% |
| Asthénie | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 3,20% |
| Diarrhées | 0,33% | 3,33% | 3,22% | 2,20% |
| Syndrome main-pied | 0,00% | 0,00% | 18,80% | 0,00% |
| Réaction à la perfusion | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 2,60% |
| Menstruations irrégulières | 0,00% | 0,00% | 13,10% | 0,00% |
| Nausées | 0,77% | 0,00% | 0,09% | 3,30% |
| Vomissement | 0,66% | 0,00% | 0,70% | 2,30% |
| Rash | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 3,80% |

Tableau 68 : Coûts de prise en charge des événements indésirables – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Liste des EI | Prise en charge | Coût de prise en charge (€2022) | |
|--|--|---------------------------------|------------------|
| | | Transport non inclus | Transport inclus |
| Anémie | CIM-10 D649 Hospitalisation Transport | 1 074,67 € | 1 178,44 € |
| Diminution du nombre de neutrophiles | CIM-10 : D70 Hospitalisation Transport | 1 878,33 € | 1 982,11 € |
| Diminution des globules blancs | CIM-10 : D70 Hospitalisation Transport | 1 878,33 € | 1 982,11 € |
| Fatigue | CIM-10 : R53+2 Hospitalisation Transport | 744,57 € | 848,35 € |
| Diminution des lymphocytes | CIM-10 : D728 Hospitalisation Transport | 1 405,70 € | 1 509,48 € |
| Hypertension | CIM-10 : I10 Hospitalisation Transport | 981,15 € | 1 084,93 € |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | CIM-10 : R748 Hospitalisation Transport | 610,41 € | 714,18 € |
| Asthénia | CIM-10 : R53+2 Hospitalisation Transport | 744,57 € | 848,35 € |
| Diarrhée | CIM-10 : K521 Hospitalisation Transport | 1 947,94 € | 2 051,72 € |
| Syndrome main-pied | CIM-10 : L271 Hospitalisation Transport | 958,17 € | 1 061,94 € |
| Réaction à la perfusion | CIM-10 : T801 Hospitalisation Transport Hospitalisation Transport | 880,83 € | 984,61 € |
| Menstruations irrégulières | CIM-10 : T801 | 745,57 € | 849,35 € |

| | | | |
|--------------|---|----------|----------|
| | Hospitalisation Transport | | |
| Nausées | CIM-10 : N925 Hospitalisation Transport | 666,73 € | 770,51 € |
| Rash | CIM-10 : R11 Hospitalisation Transport | 802,87 € | 906,65 € |
| Vomissements | CIM-10 : R21 Hospitalisation Transport | 666,73 € | 770,51 € |

Tableau 69 : Répartition des traitements au stade de récurrence métastatique tardive – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Histologie | Patient ayant reçu Olaparib en maintenance après chimiothérapie au stade adjuvant | | Patients ayant reçu une chimiothérapie seule au stade adjuvant | | Patient ayant reçu pembrolizumab au stade adjuvant | |
|-------------|---|--|--|------------------------------|--|------------------------------|
| | 1ère ligne | 2ème ligne | 1ère ligne | 2ème ligne | 1ère ligne | 2ème ligne |
| TNBC | Pembrolizumab + paclitaxel : 38% Chimio. Seule : 62% | Sacituzumab govitecan : 100% | Inhibiteur de PARP (olaparib, talozaparib) : 62% Pembrolizumab + paclitaxel : 38% | sacituzumab govitecan : 100% | Inhibiteur de PARP (olaparib, talozaparib) : 100% | sacituzumab govitecan : 100% |
| HR+ | Inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib) : 60% Chimiothérapie (si crise viscérale) : 40%*** | Chimiothérapie (capecitabine, taxol, eribulin,) : 55%** Inhibiteurs de mTOR + exemestane : 25%** Hormonothérapie (fulvestrant) : 20%** | Inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib) : 60% Chimiothérapie (si crise viscérale) : 40% | Inihibiteur de PARP : 100% | NA | NA |

*Etude Kantar health rapporté dans l'avis d'efficacité de Keytruda® pour son indication en 1ère ligne du cancer du sein TNBC métastatique (27) ; ** Selon une étude de marché Kantar Health et publication ESME après exclusion des anti cdk6 et rebasage sur 100% qui sont utilisés en 1ere ligne ; *** Avis CT Ibrance (60)

Tableau 70 : Valorisation du coût des soins palliatifs – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Sec-teur | Soins palliatifs (GHM) | Taux de sondage | ERE | Effectif 2020 | Coût (€2022) | Tarif T2A 2022 | Moyenne des tarifs | Coût/tarif considéré |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------|-----|---------------|--------------|--|--------------------|----------------------|
| Public | 23Z02T | 14.5% | Bon | 5 883 | 556 € | GHS 7991 : 588,14 € GHS 5879 : 316,65 € | 452,40 € | 452,40 € |
| | 23Z02Z | 12.5% | Bon | 67 384 | 7 740 € | GHS 7994 : 6595,17 € GHS 7993 : 5714,1 € GHS 7992 : 4397,55 € GHS 5879 : 4397,55 € | 5 276,09 € | 5 276,09 € |
| Privé | 23Z02T | 9.0% | Bon | 1 040 | 394 € | GHS 7991 : 450,42 € GHS 5879 : 242,51 € | 346,47 € | 346,47 € |
| | 23Z02Z | 7.4% | Bon | 21 392 | 6 892 € | GHS 7994 : 4802,26 € GHS 7993 : 4162,08 € GHS 7992 : 3203,65 € GHS 5879 : 3203,65 € | 3 842,91 € | 3 842,91 € |
| Coût moyen pondéré sans transport | | | | | | | | 4 605,62 € |
| Coût moyen pondéré avec transport | | | | | | | | 4 709,40 € |

GHM : groupe homogène de malade

Tableau 71 : Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Postes de coûts | | | | |
|---|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| Coût d'acquisition (hors coûts de conditionnement/dispensation) | | | | |
| Ressource | Volume/fréquence | Coût unitaire | Coût par cycle | Sources |
| Olaparib | 600 mg/jour | ██████████ (112 cp 150 mg) | ██████████ | BDM IT OlympiA |
| Capécitabine | 2500 mg/jour | 145,37 € (120 cp 500 mg) | 189,74 € | BDMIT |
| Pembrolizumab | 2 000 mg/cycle de 42 jours | 2 647,04 € (25mg/ml flacon ml) | 7 673,26 € | BDMIT |
| Coût d'administration | | | | |
| Ressource | Volume/fréquence | Coût unitaire | Coût par cycle | Sources |
| Passage en HJ (uniquement pour le pembrolizumab et chimiothérapies) | A chaque administration | ██████████ | ██████████ | Volume : PMSI 2020 public/privé Valorisation : ENCC2019 (GHM code) |
| Coûts de suivi | | | | |
| Catégorie | Stade iDFS (moyenne) | Stade récidive loco-régionale | Stade récidive métastatique | Source |
| Généraliste | - | - | 5,67 € | |

| | | | | |
|--------------|---------|----------|----------|--|
| Oncologue | 6,18 € | 9,27 € | 12,36 € | Volume : Etude Optisoins01, avis économiques, avis d'experts Valorisation : CCAM, Ameli |
| NFS | 0,49 € | 0,98 € | 0,98 € | |
| Mammographie | 4,26 € | 4,26 € | 4,26 € | |
| Echographie | 3,42 € | 3,42 € | 3,42 € | |
| IRM mammaire | 15,65 € | 31,30 € | - | |
| TEP-scan | 65,74 € | 131,48 € | 262,96 € | |

Recours aux interventions chirurgicales et radiothérapies

Prise en charge chirurgicale au stade non-métastatique

| Type de chirurgie | Coût unitaire (€2022) | % patients |
|-----------------------|-----------------------|------------|
| Mastectomie totale | 3 886,39 € | 12,5% |
| Mastectomie partielle | 2 390,96 € | 33,3% |
| Curage lymphonodal | 1 208,89 € | 50% |
| Total | | 1 887,23 € |

Prise en charge chirurgicale au métastatique

| | Olaparib (N=88) | Placebo (N=136) | Coût unitaire (€2022) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| Système nerveux central | 27,3% | 27,9% | 4 514,68 € |
| Os et moëlle osseuse | 11,4% | 11,8% | 3 167,88 € |
| Ganglions lymphatiques | 5,7% | 7,4% | 2 358,23 € |
| Poumon | 22,7% | 29,4% | 3 284,08 € |
| Foie | 27,3% | 19,9% | 3 734,27 € |
| Plèvre | 4,5% | 3,7% | 4 020,70 € |
| Coût moyen pondéré par bras | 3 672,83 € | 3 662,63 € | / |
| | 3 667,73 € | | |

Prise en charge d'un traitement par radiothérapie

| | Coût €2022 | Utilisation moyenne par séance | Coût par séance (€2022) | Coût total d'une séance (€2022) |
|--|------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Séance de radiothérapie | 275,84 € | 1 | 275,84 € | 292,54 € |
| Fraction de radiothérapies | 16,70 € | 1 | 16,70 € | |
| Coût total hebdomadaire (= 5 séances) | | | 1 462,70 € | |
| Coût total du protocole (= 5 semaines) | | | 7 313,50 € | |

Coûts liés aux événements indésirables

| Liste des EI | Prise en charge | Coût de prise en charge (€2022) | | Liste des EI | Source |
|--------------|-----------------|---------------------------------|------------|--------------|---|
| Anémie | CIM-10 D649 | 1 074,67 € | 1 178,44 € | | Valorisation : PMSI, T2A et ENCC2019, publication |

| | | | | |
|--------------------------------|--|------------|------------|--|
| | Hospitalisation Transport | | | |
| Neutropénie | CIM-10 : D70 Hospitalisation Transport | 1,878,33 € | 1 982,11 € | |
| Diminution des globules blancs | CIM-10 : D70 Hospitalisation Transport | 1 878,33 € | 1 982,11 € | |
| Fatigue | CIM-10 : R53+2 Hospitalisation Transport | 744,57 € | 848,35 € | |
| Diminution des lymphocytes | CIM-10 : D728 Hospitalisation Transport | 1 405,70 € | 1 509,48 € | |
| Hypertension | CIM-10 : I10 Hospitalisation Transport | 981,15 € | 1 084,93 € | |
| Augmentation de ALAT | CIM-10 : R748 Hospitalisation Transport | 610,41 € | 714,18 € | |
| Asthénia | CIM-10 : R53+2 Hospitalisation Transport | 744,57 € | 848,35 € | |
| Diarrhée | CIM-10 : K521 Hospitalisation Transport | 1 947,94 € | 2 051,72 € | |
| Syndrome main-pied | CIM-10 : L271 Hospitalisation Transport | 958,17 € | 1 061,94 € | |
| Réaction à la perfusion | CIM-10 : T801 Hospitalisation Transport | 880,83 € | 984,61 € | |
| Menstruations irrégulières | CIM-10 : T801 Hospitalisation Transport | 745,57 € | 849,35 € | |
| Nausées | CIM-10 : N925 Hospitalisation Transport | 666,73 € | 770,51 € | |
| Rash | CIM-10 : R11 | 802,87 € | 906,65 € | |

| | | | | |
|--------------|--|----------|----------|--|
| | Hospitalisation Transport | | | |
| Vomissements | CIM-10 : R21 Hospitalisation Transport | 666,73 € | 770,51 € | |

Coûts liés aux soins palliatifs

| | | | | |
|------------------|-----------------------------|---------------|------------------|----------------|
| Fin vie | Application | Coût unitaire | Coût + transport | Source |
| Soins palliatifs | Au cycle précédent le décès | 4 605,62 € | 4 709,40 € | ENC (GHM code) |

Synthèse des choix sur l'estimation des coûts

| Libellé | Hypothèse | Analyses de sensibilité |
|------------------------------------|--|---|
| Acquisition | Les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments sont dérivés de la posologie et du traitement tels qu'ils sont indiqués dans le RCP et dans OlympiA pour l'olaparib | Variation du coût d'acquisition PPTTC de olaparib de [REDACTED] |
| Administration | Concerne les chimiothérapies et traitements ultérieurs en IV, ainsi que le pembrolizumab en analyse complémentaire – en analyse de sous-groupe | - |
| Coûts de suivi de la maladie | Avis d'experts/ Etude OPTISOINS01/ Etude Hurtaud A, et al. | Variation dans la DSA |
| Coût du protocole de radiothérapie | Recommandations INCa | Comptabilisation de 17,5 fractions de radiothérapie par séance |
| Coûts des Els | Application d'un coût de prise en charge aux Els de grade ≥ 3 , avec une fréquence $\geq 1\%$ dans au moins un des bras traitement de l'étude Prise en compte de la récurrence | Variation dans la DSA |
| Coûts de transport | Un aller/retour comptabilisé pour l'administration en IV & prise en charge d'EI | - |

4.7. Validation

4.7.1. Validation externe

Tableau 72 : Données de validation externe : taux d'IDFS et de SG identifiés dans la littérature pour comparaison avec les simulations – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Références | Population | IDFS (ans) | | | | | | OS (ans) | | | | | |
|-------------------------|--|------------|------|------|------|-------|-------|----------|------|------|------|-------|-------|
| | | 1an | 2ans | 3ans | 5ans | 10ans | 15ans | 1an | 2ans | 3ans | 5ans | 10ans | 15ans |
| CEM - Olaparib | Cancer du sein précoce, TNBC BRCAm [| 94% | 90% | 86% | 79% | 72% | 68% | 98% | 96% | 92% | 87% | 75% | 70% |
| | Cancer du sein HR+ BRCAm [50% | 94% | 90% | 86% | 73% | 68% | 71% | 99% | 96% | 92% | 87% | 76% | 72% |
| CEM - Placebo | Cancer du sein précoce TNBC BRCAm [| 89% | 82% | 78% | 71% | 64% | 61% | 98% | 94% | 89% | 82% | 69% | 63% |
| | Cancer du sein précoce HR+ BRCAm | 88% | 82% | 77% | 71% | 65% | 63% | 98% | 93% | 89% | 82% | 69% | 64% |
| CREATE-X*(61,62) | Cancer du sein précoce ITT HER2-(capécitabine) | 92% | 87% | 82% | 74% | - | - | 99% | 96% | 94% | 89% | - | - |
| | Cancer du sein précoce ITT HER2- (bras contrôle) | 86% | 80% | 74% | 67% | - | - | 98% | 94% | 88% | 84% | - | - |
| | Cancer du sein précoce TNBC (capécitabine) | 84% | 75% | 73% | 70% | - | - | 97% | 94% | 89% | 78% | - | - |
| | Cancer du sein précoce TNBC (bras contrôle) | 67% | 62% | 60% | 56% | - | - | 94% | 84% | 75% | 70% | - | - |
| CIBOMA*(59) | Cancer du sein précoce TNBC (capécitabine) | 90% | 85% | 83% | 79% | 69% | - | 97% | 92% | 88% | 86% | 81% | - |
| | Cancer du sein précoce TNBC (bras contrôle) | 88% | 83% | 82% | 76% | 67% | - | 95% | 92% | 89% | 86% | 79% | - |
| MonarchE*(63) | Cancer du sein précoce HR+ à haut risque (Abémaciclib) | 96% | 89% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Cancer du sein précoce HR+ à haut risque (contrôle) | 96% | 92% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| KEYNOTE-522*(34) | Cancer du sein précoce TNBC (pembrolizumab) | 94% | 90% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Cancer du sein précoce TNBC (placebo) | 92% | 81% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Liedtke et al. ; 2008(35) | TNBC [100% néoadj.] - (PFS proxy de l'IDFS) | 81% | - | 63% | 61% | - | - | 90% | - | 74% | 64% | - | - |
| | Non-TNBC [100% néoadj.] - (PFS proxy de l'IDFS) | 90% | - | 76% | 70% | - | - | 97% | - | 89% | 81% | - | - |
| Dent R et al. ; 2007*(15) | Cancer du sein invasif, précoce - TNBC | 95% | 83% | 76% | 68% | 64% | 64% | 98% | 92% | 87% | 73% | 63% | 62% |
| | Cancer du sein invasif, précoce - Autres | 99% | 95% | 91% | 86% | 78% | 73% | 99% | 97% | 95% | 91% | 81% | 75% |
| Pan H et al. ; 2017*(36) | Cancer du sein précoce HR+, N0 | 99% | 98% | 96% | 94% | 89% | 84% | 99% | 99% | 98% | 97% | 92% | 88% |
| | Cancer du sein précoce HR+, N1-3 | 99% | 97% | 94% | 90% | 81% | 75% | 99% | 99% | 97% | 95% | 86% | 79% |
| | Cancer du sein précoce HR+, N4-9 | 98% | 93% | 87% | 78% | 64% | 55% | 99% | 99% | 98% | 94% | 82% | 72% |
| Ingrid A. Mayer et al, 2022*(37) | Cancer du sein TNBC [néoadj.] – platine | 68% | 51% | 42% | - | - | - | 85% | 67% | 58% | - | - | - |
| | Cancer du sein TNBC [néoadj.] – capécitabine | 64% | 58% | 50% | - | - | - | 89% | 69% | 66% | - | - | - |
| Schneider et al. ; 2021*(64) | Cancer du sein TNBC [néoadj.] – Thérapie ciblée | 67% | 61% | 58% | 58% | - | - | 86% | 71% | 65% | 52% | - | - |
| | Cancer du sein TNBC [néoadj.] – Choix du praticien | 75% | 65% | 60% | 44% | - | - | 88% | 73% | 69% | 69% | - | - |
| Joensuu et al. 2021*(38) | Cancer du sein précoce, TNBC [adj.] – capécitabine | - | - | - | - | - | - | 98% | 93% | 91% | 88% | 82% | 75% |
| | Cancer du sein précoce, TNBC [adj.] – contrôle | - | - | - | - | - | - | 96% | 85% | 82% | 75% | 69% | 63% |
| | Cancer du sein précoce, HR+ [adj.] – capécitabine | - | - | - | - | - | - | 99% | 98% | 97% | 94% | 84% | 77% |
| | Cancer du sein précoce, HR+ [adj.] – contrôle | - | - | - | - | - | - | 99% | 99% | 97% | 93% | 85% | 74% |

4.8. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.8.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.8.1.1. Population TNBC

Evolution des patients dans le modèle

Tableau 73 : Survie sans maladie (IDFS) des patients modélisée en analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Taux de patients en IDFS | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| | Année 1 | Année 3 | Année 5 | Année 10 | Année 20 | Année 40 | Année 43 |
| Lynparza | 94% | 85% | 79% | 72% | 63% | 32% | 23% |
| Placebo | 88% | 78% | 71% | 64% | 56% | 28% | 21% |

Tableau 74 : Survie globale des patients modélisée en analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Taux de patients encore en vie | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| | Année 1 | Année 3 | Année 5 | Année 10 | Année 20 | Année 40 | Année 43 |
| Lynparza | 99% | 92% | 86% | 75% | 65% | 32% | 24% |
| Placebo | 98% | 89% | 82% | 69% | 58% | 29% | 21% |

Critères principaux de santé

Tableau 75. Résultats actualisés des effets de santé en QALY de l'analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| QALYs | Lynparza® (olaparib) | Placebo | Différentiel vs placebo |
|---|----------------------|---------|-------------------------|
| IDFS | 14,20 | 12,78 | 1,42 |
| Récidive loco-régionale | 0,27 | 0,34 | -0,07 |
| Récidive métastatique à distance précoce | 0,11 | 0,26 | -0,15 |
| Récidive métastatique à distance tardive | 0,23 | 0,34 | -0,11 |
| Décréments d'utilité liés aux Eis | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Total | 14,80 | 13,72 | 1,08 |

Résultats sur les coûts

Tableau 76 : Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé pour le bras Lynparza® et le bras placebo – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Coûts par état de santé | Lynparza® (olaparib) | Placebo | Différentiel vs placebo |
|-------------------------|----------------------|---------|-------------------------|
| | | | |

| | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| IDFS | 56 531 € | 6 438 € | 50 093 € |
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██ | ██████ |
| Coût d'administration des médicaments | ██ | ██ | ██ |
| Coût de l'hormonothérapie | 0 € | 0 € | 0 € |
| Coût de suivi de la maladie | 6 979 € | 6 390 € | 589 € |
| Coût du test BRCA | 883 € | 0 € | 883 € |
| Coût de prise en charge des Eis | 348 € | 48 € | 300 € |
| Récidive loco-régionale | 1 387 € | 1 998 € | -611 € |
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de chirurgies et de radiothérapies | 159 € | 200 € | -41 € |
| Coût d'administration des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de suivi de la maladie | 719 € | 908 € | -188 € |
| Récidive métastatique à distance précoce | 3 511 € | 6 881 € | -3 370 € |
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de chirurgies et de radiothérapies | 351 € | 646 € | -295 € |
| Coût d'administration des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de suivi de la maladie | 490 € | 1 170 € | -680 € |
| Récidive métastatique à distance tardive | 15 628 € | 23 252 € | -7 625 € |
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de chirurgies et de radiothérapies | 549 € | 564 € | -15 € |
| Coût d'administration des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de suivi de la maladie | 1 010 € | 1 522 € | -512 € |
| Décès | | | |
| Coût de fin de vie | 1 258 € | 1 552 € | -293 € |
| TOTAL | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € |

4.8.1.2. Population HR+/HER2-

Evolution des patients dans le modèle

Tableau 77 : Survie sans maladie (IDFS) des patients simulés en analyse de référence - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Taux de patients en IDFS | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| | Année 1 | Année 3 | Année 5 | Année 10 | Année 20 | Année 40 | Année 43 |
| Lynparza | 94% | 85% | 79% | 68% | 52% | 23% | 16% |
| Placebo | 88% | 78% | 71% | 60% | 46% | 21% | 15% |

Tableau 78 : Survie globale des patients modélisée en analyse principale - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Taux de patients encore en vie | | | | | | |
|------------------|--------------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| | Année 1 | Année 3 | Année 5 | Année 10 | Année 20 | Année 40 | Année 43 |
| Lynparza® | 99% | 92% | 87% | 75% | 56% | 24% | 17% |
| Placebo | 98% | 89% | 82% | 67% | 50% | 22% | 16% |

Critères principaux de santé

Tableau 79 : Résultats actualisés des effets de santé en AVG en analyse principale - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| QALYs | Lynparza® (olaparib) | Placebo | Différentiel vs placebo |
|--|----------------------|---------|-------------------------|
| IDFS | 12,65 | 11,38 | 1,27 |
| Récidive loco-régionale | 0,37 | 0,43 | -0,06 |
| Récidive métastatique à distance précoce | 0,11 | 0,26 | -0,15 |
| Récidive métastatique à distance tardive | 0,49 | 0,48 | 0,01 |
| Décréments d'utilité liés aux Eis | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Total | 13,62 | 12,55 | 1,07 |

Résultats sur les coûts

Tableau 80. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé en analyse principale - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Coûts par état de santé | Lynparza® (olaparib) | Placebo | Différentiel vs placebo |
|--|----------------------|----------|-------------------------|
| IDFS | 70 198 € | 17 689 € | 52 510 € |
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██ | ██████ |
| Coût d'administration des médicaments | ██ | ██ | ██ |
| Coût de l'hormonothérapie | 1 039 € | 961 € | 78 € |
| Coût de suivi de la maladie | 18 539 € | 16 680 € | 1 859 € |
| Coût du test BRCA | 883 € | 0 € | 883 € |
| Coût de prise en charge des Eis | 348 € | 48 € | 300 € |
| Récidive loco-régionale | 1 934 € | 2 556 € | -623 € |
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de chirurgies et de radiothérapies | 223 € | 256 € | -34 € |
| Coût d'administration des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de suivi de la maladie | 1 001 € | 1 159 € | -158 € |
| Récidive métastatique à distance précoce | 3 699 € | 7 862 € | -4 164 € |

| | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de chirurgies et de radiothérapies | 351 € | 646 € | -295 € |
| Coût d'administration des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de suivi de la maladie | 490 € | 1 170 € | -680 € |
| Récidive métastatique à distance tardive | 10 176 € | 32 006 € | -21 830 € |
| Coût d'acquisition des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de chirurgies et de radiothérapies | 921 € | 895 € | 26 € |
| Coût d'administration des médicaments | ██████ | ██████ | ██████ |
| Coût de suivi de la maladie | 2 200 € | 2 140 € | 60 € |
| Décès | | | |
| Coût de fin de vie | 1 737 € | 1 995 € | -258 € |
| TOTAL | 87 744 € | 62 108 € | 25 636 € |

4.8.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.8.2.1. Analyse de sensibilité déterministe

Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée. Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés ci-dessous.

Tableau 81 Analyse de sensibilité déterministe : sous-groupe histologique TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Analyse principale – RDCR 23 949,94 € €/QALY | | | RDCR associé à la | | % variation du RDCR | |
|---|---------------------|------------|-------------------|-------------|---------------------|-----|
| Paramètres | Valeur de référence | Variation | Borne basse | Borne haute | Min | Max |
| Probabilité de récurrence loco-régional : bras olaparib | 0,24 | Beta | 37808,20 | 32945,15 | 7% | -7% |
| Probabilité de récurrence loco-régional : bras placebo | 0,24 | Beta | 33469,97 | 37691,86 | -5% | 7% |
| I mBC- bras placebo - Durée de traitement de pembrolizumab + Paclitaxel | 8,00 | Gamma | 36792,99 | 33551,12 | 4% | -5% |
| I mBC- bras olaparib - Pembrolizumab + Paclitaxel - Durée | 8,00 | Gamma | 33904,26 | 37058,37 | -4% | 5% |
| I mBC- Placebo arm – durée de traitement par olaparib | 15,40 | Gamma | 36535,38 | 33863,90 | 3% | -4% |
| I mBC- bras placebo durée de traitement par talazoparib | 15,40 | Gamma | 36384,96 | 34046,52 | 3% | -4% |
| SMR appliqué à la mortalité de la population générale | 2,00 | Log-normal | 34066,16 | 36313,18 | -4% | 3% |

| | | | | | | |
|---|--------|------------|----------|----------|----|-----|
| e mBC- Bras Placebo durée de traitement par olaparib | 15,40 | Gamma | 35927,16 | 34602,34 | 2% | -2% |
| Suivi de la maladie – Coût du TEP-TDM | 800,39 | Log-normal | 35594,15 | 34975,70 | 1% | -1% |
| e mBC- bras placebo- durée de traitement par Pembrolizumab + paclitaxel | 8,00 | Gamma | 35598,06 | 35001,91 | 1% | -1% |

Tableau 82. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe : sous-groupe histologique HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Analyse principale – 23 950 €/QALY | | RDCR associé à la | | % variation du RDCR | | |
|--|---------------------|-------------------|-------------|---------------------|-------|--------|
| | Valeur de référence | Variation | Borne basse | Borne haute | Min | Max |
| l mBC- bras placebo – durée de traitement par olaparib | 15,404 | Gamma | 27925,3 | 19123,4 | 16,6% | -20,2% |
| l mBC- bras placebo – durée de traitement par talazoparib | 15,404 | Gamma | 27429,7 | 19725,1 | 14,5% | -17,6% |
| Probabilité de récurrence loco-régional : bras olaparib | 0,23754 | Beta | 26357,1 | 21768,9 | 10,1% | -9,1% |
| Probabilité de récurrence loco-régional : bras placebo | 0,23754 | Beta | 22289,7 | 26145,9 | -6,9% | 9,2% |
| l mBC- bras olaparib - durée de traitement par abemaciclib + letrozole | 15,8696 | Gamma | 23162,7 | 24905,7 | -3,3% | 4,0% |
| e mBC- bras placebo - durée de traitement par olaparib | 15,404 | Gamma | 24724,1 | 23010 | 3,2% | -3,9% |
| l mBC- bras placebo - durée de traitement par abemaciclib + letrozole | 15,8696 | Gamma | 24715 | 23021,1 | 3,2% | -3,9% |
| SMR appliqué à la mortalité de la population général | 2 | Log-normal | 23052,3 | 24650,1 | -3,7% | 2,9% |
| l mBC- bras olaparib – durée de traitement par ribociclib + letrozole | 15,8696 | Gamma | 23259,5 | 24788,3 | -2,9% | 3,5% |
| l mBC- bras placebo – durée de traitement par ribociclib + letrozole | 15,8696 | Gamma | 24621 | 23135,2 | 2,8% | -3,4% |

4.8.2.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Les résultats de l'analyse coût-efficacité obtenus dans l'analyse probabiliste sont présentés ci-dessous.

Tableau 83. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés de l'analyse probabiliste (RDCR) sous-groupe histologique TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Bras | Total des coûts (€) | Total AVG | Total QALY | Coûts incrémentaux | AVG incremental | QALYs incremental | ICER (€) | NMB (€) |
|----------|---------------------|-----------|------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------|------------|
| Placebo | 39 890,28 € | 16,74 | 13,68 | 38 304,31 € | 1,34 | 1,10 | 34 669,56 € | 5 159,11 € |
| Olaparib | 78 194,59 € | 18,07 | 14,79 | | | | | |

Tableau 84. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés de l'analyse principale (RDCR) sous-groupe histologique HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Bras | Total des coûts (€) | Total AVG | Total QALY | Coûts incrémentaux | AVG incremental | QALYs incremental | ICER (€) | NMB (€) |
|----------|---------------------|-----------|------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------|------------|
| Placebo | 62 074,81 € | 15,46 | 12,62 | 25 934,96 € | 1,25 | 1,03 | 25 085,03 € | 5 081,50 € |
| Olaparib | 88 009,76 € | 16,71 | 13,66 | -- | - | - | - | - |

4.8.2.3. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Tableau 85. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Résultats principaux | Lynparza® (olaparib) | Placebo | Différentiel vs placebo | Différentiel vs analyse de référence |
|---|----------------------|----------|-------------------------|--------------------------------------|
| Analyse de référence | | | | |
| QALYs - Total | 14,80 | 13,72 | 1,08 | - |
| Années de vie gagnées - Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | - |
| Coûts - Total | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € | - |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 197 € | - |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 329 € | - |
| AC1A - Horizon temporel à 20 ans | | | | |
| QALYs - Total | 10,31 | 9,68 | 0,63 | -41,7% |
| Années de vie gagnées - Total | 12,60 | 11,84 | 0,76 | -41,9% |
| Coûts - Total | 75 061 € | 35 980 € | 39 081 € | 2,3% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 51 459 € | 76,2% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 61 956 € | 75,4% |
| AC1B - Horizon temporel à 15 ans | | | | |
| QALYs - Total | 8,51 | 8,06 | 0,46 | -57,6% |

| | | | | |
|--|----------|----------|----------|---------|
| Années de vie gagnées - Total | 10,41 | 9,86 | 0,55 | -57,9% |
| Coûts - Total | 73 668 € | 34 131 € | 39 537 € | 3,5% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 71 854 € | 146,1 % |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 86 159 € | 143,9 % |
| AC2 - Taux d'actualisation à 0% | | | | |
| QALYs - Total | 21,56 | 19,85 | 1,71 | 58,5% |
| Années de vie gagnées - Total | 26,35 | 24,27 | 2,08 | 58,8% |
| Coûts - Total | 85 704 € | 49 230 € | 36 474 € | -4,5% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 17 557 € | -39,9% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 21 284 € | -39,8% |
| AC3 - Taux d'actualisation à 4.5% | | | | |
| QALYs - Total | 11,50 | 10,72 | 0,78 | -27,9% |
| Années de vie gagnées - Total | 14,05 | 13,11 | 0,94 | -28,0% |
| Coûts - Total | 74 157 € | 35 098 € | 39 059 € | 2,3% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 41 461 € | 42,0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 50 082 € | 41,8% |
| AC4 - Population d'analyse ITT | | | | |
| QALYs - Total | 14,99 | 13,86 | 1,13 | 4,7% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,32 | 16,95 | 1,37 | 4,9% |
| Coûts - Total | 67 567 € | 29 287 € | 38 280 € | 0,2% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 27 905 € | -4,4% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 33 809 € | -4,3% |
| AC5 - Délais de 5 ans pour la rémission complète | | | | |
| QALYs - Total | 15,25 | 14,16 | 1,10 | 1,3% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,64 | 17,31 | 1,33 | 1,4% |
| Coûts - Total | 73 783 € | 34 455 € | 39 328 € | 3,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 657 € | 1,6% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 915 € | 1,7% |
| AC6 - Délai de 2 ans pour la récurrence (précoce/tardive) | | | | |
| QALYs - Total | 14,81 | 13,74 | 1,07 | -0,9% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,11 | 16,81 | 1,30 | -0,9% |
| Coûts - Total | 80 392 € | 44 017 € | 36 376 € | -4,8% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 28 068 € | -3,9% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 33 948 € | -3,9% |

| | | | | |
|---|----------|----------|----------|--------|
| AC7 - Délai de 4 ans pour la récurrence (précoce/tardive) | | | | |
| QALYs - Total | 14,79 | 13,70 | 1,09 | 0,6% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,07 | 16,76 | 1,32 | 0,7% |
| Coûts - Total | 76 535 € | 36 986 € | 39 549 € | 3,5% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 30 029 € | 2,8% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 36 347 € | 2,9% |
| AC8 - Effet traitement d'olaparib nul au-delà du suivi de l'essai Olym-piA | | | | |
| QALYs - Total | 14,79 | 13,72 | 1,07 | -1,2% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,07 | 16,78 | 1,29 | -1,2% |
| Coûts - Total | 78 399 € | 40 120 € | 38 279 € | 0,2% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 610 € | 1,4% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 826 € | 1,4% |
| AC9 - Extrapolation - TP1/TP2 - Fonction exponentielle | | | | |
| QALYs - Total | 14,34 | 12,75 | 1,59 | 47,3% |
| Années de vie gagnées - Total | 17,53 | 15,60 | 1,93 | 47,4% |
| Coûts - Total | 81 759 € | 51 219 € | 30 540 € | -20,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 15 838 € | -45,8% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 19 172 € | -45,7% |
| AC10 - Extrapolation TP3 - SMR=1,46 | | | | |
| QALYs - Total | 15,27 | 14,14 | 1,13 | 4,6% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,67 | 17,30 | 1,37 | 4,6% |
| Coûts - Total | 78 664 € | 40 556 € | 38 108 € | -0,2% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 27 852 € | -4,6% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 33 714 € | -4,6% |
| AC11 - Extrapolation - TP4 - Fonction exponentielle | | | | |
| QALYs - Total | 14,78 | 13,70 | 1,08 | 0,4% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,07 | 16,75 | 1,31 | 0,3% |
| Coûts - Total | 78 457 € | 40 435 € | 38 022 € | -0,5% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 28 966 € | -0,8% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 047 € | -0,8% |
| AC12 - Extrapolation - TP5 - Fonction Weibull | | | | |
| QALYs - Total | 14,81 | 13,74 | 1,08 | -0,5% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,10 | 16,80 | 1,30 | -0,5% |
| Coûts - Total | 78 471 € | 40 397 € | 38 074 € | -0,3% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 248 € | 0,2% |

| | | | | |
|---|----------|----------|----------|--------|
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 387 € | 0,2% |
| AC13 – Extrapolation – TP6 – Fonction log-normale | | | | |
| QALYs – Total | 14,85 | 13,86 | 0,99 | -8,1% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,16 | 16,96 | 1,20 | -8,5% |
| Coûts – Total | 78 549 € | 40 732 € | 37 817 € | -1,0% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 31 588 € | 8,2% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 38 057 € | 7,7% |
| AC14 – Extrapolation – TP7 – Fonction exponentielle | | | | |
| QALYs – Total | 14,81 | 13,73 | 1,08 | 0,4% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,10 | 16,79 | 1,31 | 0,4% |
| Coûts – Total | 78 364 € | 40 153 € | 38 210 € | 0,0% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 102 € | -0,3% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 219 € | -0,3% |
| AC15 - Données d'utilités UK : OlympiA (Crott & Briggs et al.) & Lidgren et al. | | | | |
| QALYs - Total | 15,64 | 14,44 | 1,20 | 10,8% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts - Total | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 197 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 31 877 € | -9,8% |
| AC16 - Utilité des avis CEESP Keytruda (TNBC)/KISQALI (HR+/HER2-) | | | | |
| QALYs - Total | 14,78 | 13,68 | 1,10 | 1,6% |
| Années de vie gagnées - Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts - Total | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 197 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 34 814 € | -1,5% |
| AC17 – Pas de prise en compte des décrets d'utilité liés aux Eis | | | | |
| QALYs – Total | 17,18 | 15,93 | 1,25 | 15,2% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts – Total | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € | 0,0% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 197 € | 0,0% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 30 667 € | -13,2% |
| AC18 – Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de ■■■ | | | | |
| QALYs – Total | 14,80 | 13,72 | 1,08 | 0,0% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts – Total | 75 851 € | 39 809 € | 36 042 € | -5,6% |

| | | | | |
|--|----------|----------|----------|--------|
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 27 552 € | -5,6% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 33 338 € | -5,6% |
| AC19 – Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de █████ | | | | |
| QALYs – Total | 14,80 | 13,72 | 1,08 | 0,0% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts – Total | 70 924 € | 39 187 € | 31 737 € | -16,9% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 24 261 € | -16,9% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 29 356 € | -16,9% |
| AC20 – Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de █████ | | | | |
| QALYs – Total | 14,80 | 13,72 | 1,08 | 0,0% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts – Total | 63 534 € | 38 254 € | 25 280 € | -33,8% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 325 € | -33,8% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 384 € | -33,8% |
| AC21 – Données d'utilité base case UK (Verrill et al) | | | | |
| QALYs – Total | 13,18 | 12,18 | 1,00 | -7,5% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts – Total | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € | 0,0% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 197 € | 0,0% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 38 180 € | 8,1% |
| AC22 – Coût de la radiothérapie | | | | |
| QALYs – Total | 14,80 | 13,72 | 1,08 | 0,0% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts – Total | 78 097 € | 39 825 € | 38 272 € | 0,2% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 257 € | 0,2% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 35 401 € | 0,2% |
| AC23 – Horizon temporel à 30 ans | | | | |
| QALYs – Total | 12,93 | 12,04 | 0,89 | -17,4% |
| Années de vie gagnées – Total | 15,81 | 14,73 | 1,08 | -17,6% |
| Coûts – Total | 76 970 € | 38 426 € | 38 544 € | 0,9% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 35 742 € | 22,4% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 43 183 € | 22,2% |
| AC24 – Effet traitement d'olaparib décroissant entre 1 an et 6,5 ans | | | | |
| QALYs – Total | 14,57 | 13,72 | 0,85 | -21,0% |
| Années de vie gagnées – Total | 17,81 | 16,78 | 1,03 | -21,1% |

| | | | | |
|---|----------|----------|----------|-------|
| Coûts – Total | 79 359 € | 40 120 € | 39 239 € | 2,7% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 38 034 € | 30,3% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 45 946 € | 30,1% |
| AC25 – Ajustement sur l'âge pour les données d'utilités | | | | |
| QALYs – Total | 13,83 | 12,84 | 0,99 | -8,4% |
| Années de vie gagnées – Total | 18,09 | 16,78 | 1,31 | 0,0% |
| Coûts – Total | 78 314 € | 40 120 € | 38 194 € | 0,0% |
| RDCR – Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 29 197 € | 0,0% |
| RDCR – Coût incrémental par QALY gagné | | | 38 562 € | 9,2% |

Tableau 86. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse principale – HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Résultats principaux | Lyn- parza® (olapa- rib) | Placebo | Différen- tiel vs placebo | Différen- tiel vs analyse de référé- nce |
|---|-----------------------------------|----------|---------------------------------|--|
| Analyse de référence | | | | |
| QALYs - Total | 13,62 | 12,55 | 1,07 | - |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | - |
| Coûts - Total | 87 744 € | 62 108 € | 25 636 € | - |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 701 € | - |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 950 € | - |
| AC1 - Horizon temporel à 20 ans | | | | |
| QALYs - Total | 10,05 | 9,36 | 0,69 | -35,6% |
| Années de vie gagnées - Total | 12,29 | 11,46 | 0,83 | -35,8% |
| Coûts - Total | 79 966 € | 51 240 € | 28 726 € | 12,1% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 34 409 € | 74,7% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 41 691 € | 74,1% |
| AC1B - Horizon temporel à 15 ans | | | | |
| QALYs - Total | 8,45 | 7,93 | 0,52 | -51,7% |
| Années de vie gagnées - Total | 10,33 | 9,71 | 0,62 | -52,1% |
| Coûts - Total | 76 153 € | 45 383 € | 30 771 € | 20,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 49 320 € | 150,3% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 59 576 € | 148,8% |
| AC2 - Taux d'actualisation à 0% | | | | |
| QALYs - Total | 19,35 | 17,71 | 1,65 | 54,0% |

| | | | | |
|---|-----------|----------|----------|--------|
| Années de vie gagnées - Total | 23,67 | 21,67 | 2,01 | 54,2% |
| Coûts - Total | 101 742 € | 82 702 € | 19 039 € | -25,7% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 9 489 € | -51,8% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 11 554 € | -51,8% |
| AC3 - Taux d'actualisation à 4,5% | | | | |
| QALYs - Total | 10,77 | 9,98 | 0,79 | -26,3% |
| Années de vie gagnées - Total | 13,17 | 12,22 | 0,96 | -26,4% |
| Coûts - Total | 80 461 € | 51 349 € | 29 112 € | 13,6% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 30 405 € | 54,3% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 36 908 € | 54,1% |
| AC4 - Effet traitement d'olaparib nul au delà du suivi de l'essai OlympiA | | | | |
| QALYs - Total | 13,59 | 12,55 | 1,04 | -2,8% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,63 | 15,36 | 1,27 | -2,8% |
| Coûts - Total | 87 713 € | 62 108 € | 25 605 € | -0,1% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 20 240 € | 2,7% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 24 603 € | 2,7% |
| AC6 - Délai de 2 ans pour la récurrence (précoce/tardive) | | | | |
| QALYs - Total | 13,65 | 12,57 | 1,08 | 1,2% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,70 | 15,38 | 1,32 | 1,3% |
| Coûts - Total | 87 901 € | 65 086 € | 22 815 € | -11,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 17 313 € | -12,1% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 21 058 € | -12,1% |
| AC7 - Délai de 4 ans pour la récurrence (précoce/tardive) | | | | |
| QALYs - Total | 13,60 | 12,54 | 1,06 | -1,1% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,64 | 15,35 | 1,29 | -1,2% |
| Coûts - Total | 87 609 € | 59 712 € | 27 896 € | 8,8% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 21 690 € | 10,1% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 26 355 € | 10,0% |
| AC9 - Extrapolation - TP1/TP2 - Fonction exponentielle | | | | |
| QALYs - Total | 11,55 | 9,46 | 2,08 | 94,7% |
| Années de vie gagnées - Total | 14,15 | 11,61 | 2,53 | 94,7% |
| Coûts - Total | 92 486 € | 89 527 € | 2 959 € | -88,5% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 1 168 € | -94,1% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 1 420 € | -94,1% |

| | | | | |
|---|----------|----------|----------|-------|
| AC10 - Extrapolation - TP3 - SMR=1,46 | | | | |
| QALYs - Total | 14,00 | 12,89 | 1,11 | 3,7% |
| Années de vie gagnées - Total | 17,12 | 15,77 | 1,35 | 3,7% |
| Coûts - Total | 88 534 € | 63 224 € | 25 310 € | -1,3% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 18 753 € | -4,8% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 22 802 € | -4,8% |
| AC11 - Extrapolation - TP4 - Fonction exponentielle | | | | |
| QALYs - Total | 13,60 | 12,53 | 1,08 | 0,5% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,64 | 15,33 | 1,31 | 0,5% |
| Coûts - Total | 87 775 € | 62 439 € | 25 336 € | -1,2% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 382 € | -1,6% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 563 € | -1,6% |
| AC12 - Extrapolation - TP5 - Fonction Weibull | | | | |
| QALYs - Total | 13,64 | 12,58 | 1,07 | -0,4% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,69 | 15,39 | 1,30 | -0,4% |
| Coûts - Total | 87 847 € | 62 410 € | 25 437 € | -0,8% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 619 € | -0,4% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 850 € | -0,4% |
| AC13 - Extrapolation - TP6 - Fonction log-normale | | | | |
| QALYs - Total | 13,68 | 12,70 | 0,98 | -8,2% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,73 | 15,54 | 1,19 | -8,5% |
| Coûts - Total | 87 978 € | 62 719 € | 25 259 € | -1,5% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 21 221 € | 7,7% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 25 697 € | 7,3% |
| AC14 - Extrapolation - TP7 - Fonction exponentielle | | | | |
| QALYs - Total | 13,63 | 12,56 | 1,07 | 0,0% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,37 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 87 763 € | 62 127 € | 25 636 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 698 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 947 € | 0,0% |
| AC8 - Extrapolation - TP7 - Fonction exponentielle pour Collins et al. | | | | |
| QALYs - Total | 13,80 | 12,72 | 1,07 | 0,4% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,88 | 15,58 | 1,31 | 0,4% |
| Coûts - Total | 88 484 € | 62 832 € | 25 652 € | 0,1% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 635 € | -0,3% |

| | | | | |
|--|----------|----------|----------|--------|
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 874 € | -0,3% |
| AC15 - Données d'utilités UK : OlympiA (Crott & Briggs et al.) & Lidgren et al. | | | | |
| QALYs - Total | 14.34 | 13.18 | 1.16 | 8.6% |
| Années de vie gagnées - Total | 16.67 | 15.36 | 1.30 | 0.0% |
| Coûts - Total | 87 744 € | 62 108 € | 25,636 € | 0.0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 701 € | 0.0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 22 056 € | -7.9% |
| AC16 - Données d'utilités EQ-5D-3L issues de Longworth et al., Monaleesa & Keynote-355 | | | | |
| QALYs - Total | 13.59 | 12.51 | 1.08 | 0.8% |
| Années de vie gagnées - Total | 16.67 | 15.36 | 1.30 | 0.0% |
| Coûts - Total | 87 744 € | 62 108 € | 25,636 € | 0.0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 701 € | 0.0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 23 753 € | -0.8% |
| AC17 - Pas de prise en compte des décrets d'utilité liés aux Eis | | | | |
| QALYs - Total | 15,83 | 14,59 | 1,24 | 15,6% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 87 744 € | 62 108 € | 25 636 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 701 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 20 714 € | -13,5% |
| AC18 - Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de ■■■ | | | | |
| QALYs - Total | 13,62 | 12,55 | 1,07 | 0,0% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 85 238 € | 61 343 € | 23 894 € | -6,8% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 18 363 € | -6,8% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 22 323 € | -6,8% |
| AC19 - Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de ■■■ | | | | |
| QALYs - Total | 13,62 | 12,55 | 1,07 | 0,0% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 80 226 € | 59 815 € | 20 412 € | -20,4% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 15 686 € | -20,4% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 19 069 € | -20,4% |
| AC20 - Baisse du prix de Lynparza® (olaparib) de ■■■ | | | | |
| QALYs - Total | 13,62 | 12,55 | 1,07 | 0,0% |

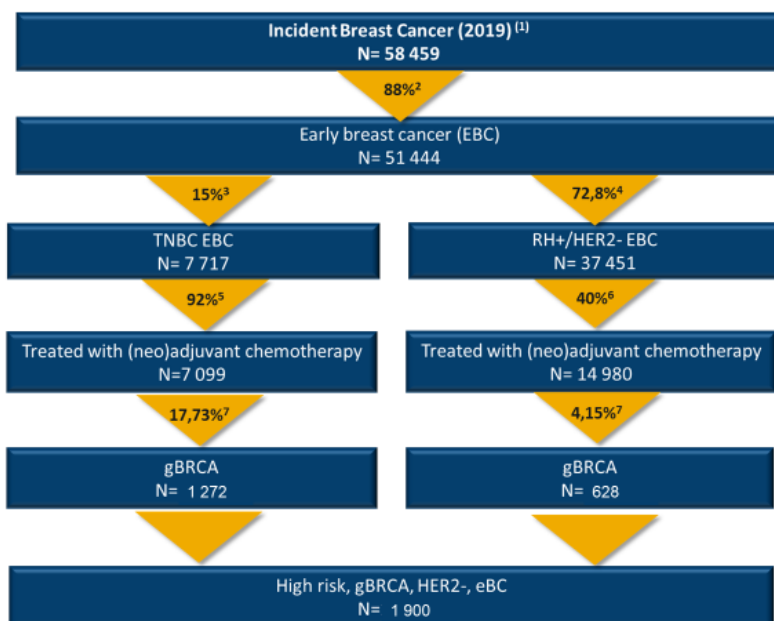
| | | | | |
|--|----------|----------|----------|--------|
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 72 709 € | 57 521 € | 15 188 € | -40,8% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 11 672 € | -40,8% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 14 189 € | -40,8% |
| AC21 - Données d'utilité base case UK (Verrill et al) | | | | |
| QALYs - Total | 12,10 | 11,13 | 0,97 | -9,0% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 87 744 € | 62 108 € | 25 636 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 701 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 26 310 € | 9,9% |
| AC22 - Coût de la radiothérapie | | | | |
| QALYs - Total | 13,62 | 12,55 | 1,07 | 0,0% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 87 436 € | 61 732 € | 25 704 € | 0,3% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 753 € | 0,3% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 24 014 € | 0,3% |
| AC23 - Horizon temporel à 30 ans | | | | |
| QALYs - Total | 12,21 | 11,29 | 0,92 | -13,7% |
| Années de vie gagnées - Total | 14,93 | 13,81 | 1,12 | -13,8% |
| Coûts - Total | 84 782 € | 58 139 € | 26 643 € | 3,9% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 23 754 € | 20,6% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 28 849 € | 20,5% |
| AC24 - Effet traitement d'olaparib décroissant entre 1 an et 6,5 ans | | | | |
| QALYs - Total | 13,43 | 12,55 | 0,88 | -18,2% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,43 | 15,36 | 1,06 | -18,2% |
| Coûts - Total | 87 906 € | 62 108 € | 25 798 € | 0,6% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 24 250 € | 23,1% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 29 473 € | 23,1% |
| AC25 - Ajustement sur l'âge pour les données d'utilités | | | | |
| QALYs - Total | 12,81 | 11,82 | 0,99 | -7,7% |
| Années de vie gagnées - Total | 16,67 | 15,36 | 1,30 | 0,0% |
| Coûts - Total | 87 744 € | 62 108 € | 25 636 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par année de vie gagnée | | | 19 701 € | 0,0% |
| RDCR - Coût incrémental par QALY gagné | | | 25 936 € | 8,3% |

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

5.1. Choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire

5.1.1. Estimation des populations

Figure 25 : Funnel de la population cible d'OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p. 2. Bouvier et al 2018 Francim 2018 3. TNBC : Avis AP Keytruda Neoadjuvant TNBC. "Le cancer du sein triple négatif (TNBC) correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 14 à 16% des cas, le TNBC n'exprime pas les récepteurs hormonaux (ni ER ni PgR) et ne surexprime pas les récepteurs HER2 (HER2-)." 4. HR+ : 12,2% des patients sont HER2 au stade précoce. Penault-Llorca, F. et al. 2014 update of the GEPICs' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. Ann Pathol 2014, 34 : 352-65. Proportion HR+ = 100 - 15% - 12,2% = 72,8%. 5. et 6. CANTO : taux de patient ayant reçu une CT (neo)adj parmi les TNBC d'une part et les HR+ d'autre part 7. CANTO 8. Hypothèse que tous les patients ayant reçu une CT (neo)adj sont à haut risque, qu'ils soient TNBC ou HR+.

Tableau 87 : Evolution de la population incidente annuelle de cancer du sein au stade précoce en France– source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Population totale Française | 65 646 837 | 65 844 046 | 66 041 847 | 66 240 242 | 66 439 233 |
| Cas de cancers du sein incidents | 58 459 | 58 635 | 58 811 | 58 987 | 59 165 |
| Cancer du sein au stade précoce | 51 444 | 51 598 | 51 753 | 51 909 | 52 065 |
| Population cible | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 |

5.1.2. Parts de marché

Tableau 88 : Parts de marché de Lynparza® dans la population TNBC BRCA mutés identifiés– source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Population TNBC | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| Nombre de patients réellement identifiés BRCAm | 636 | 766 | 960 | 963 | 965 |
| Parts de marché Lynparza parmi TNBC & BRCA+ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Nb patients TNBC traités par Lynparza | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tableau 89 : Parts de marché de Lynparza® dans la population HR+/HER2- BRCA mutés identifiés– source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Population HER2-/HR+ | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| Nombre de patients réellement identifiés BRCAm | 188 | 315 | 379 | 380 | 381 |
| Parts de marché Lynparza parmi HR+/HER2- & BRCA+ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Nb patients TNBC traités par Lynparza | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tableau 90 : Distribution des parts de marché dans le scénario sans olaparib (population TNBC) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Scénario sans olaparib | An- née 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| Parmi les patients réellement identifiés BRCAm (testés) | | | | | |
| Olaparib | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Placebo | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Parmi les patients BRCAm mais non identifiés (non testés) | | | | | |
| Olaparib | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Placebo | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Distribution dans la population totale BRCAm (testée ou non testée) | | | | | |
| Olaparib | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Placebo | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tableau 91 : Distribution des parts de marché dans le scénario avec olaparib (population TNBC) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Scénario avec olaparib | An- née 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| Parmi les patients réellement identifiés BRCAm (testés) | | | | | |
| Olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Placebo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Parmi les patients BRCAm mais non identifiés (non testés) | | | | | |

| | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|
| Olaparib | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Placebo | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Distribution dans la population totale BRCAm (testée ou non testée) | | | | | |
| Olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Placebo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tableau 92 : Distribution des parts de marché dans le scénario sans olaparib (population HR+/HER2-) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

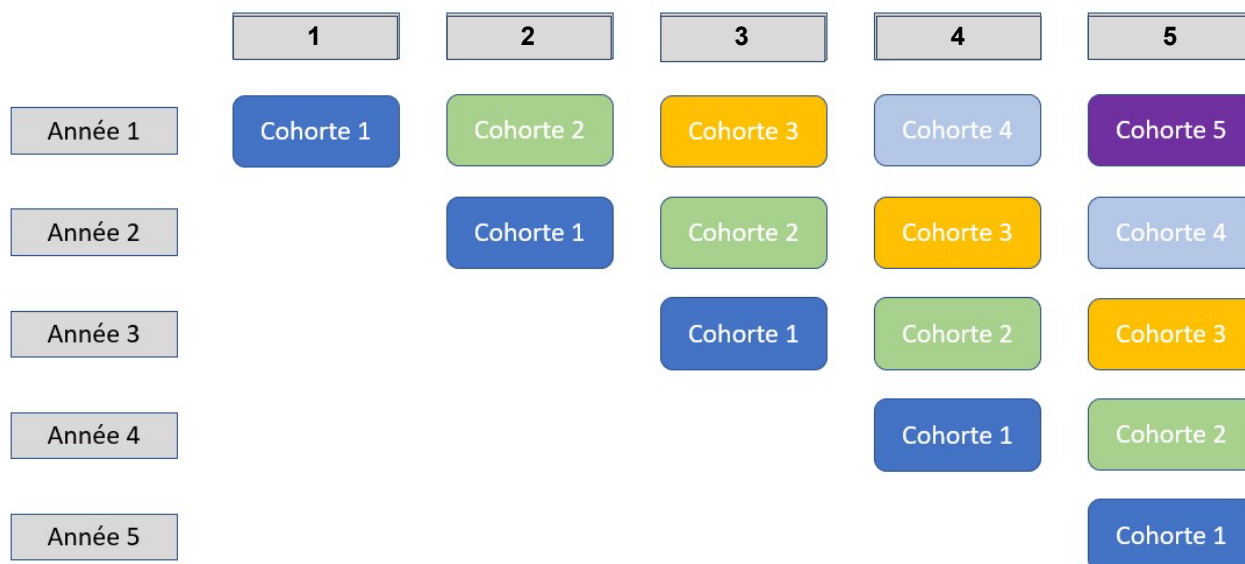
| Scénario sans olaparib | An- née 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| Parmi les patients réellement identifiés BRCAm (testés) | | | | | |
| Olaparib | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Placebo | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Parmi les patients BRCAm mais non identifiés (non testés) | | | | | |
| Olaparib | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Placebo | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Distribution dans la population totale BRCAm (testée ou non testée) | | | | | |
| Olaparib | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Placebo | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tableau 93 : Distribution des parts de marché dans le scénario avec olaparib (population HR+/HER2-) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Scénario avec olaparib | An- née 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| Parmi les patients réellement identifiés BRCAm (testés) | | | | | |
| Olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Placebo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Parmi les patients BRCAm mais non identifiés (non testés) | | | | | |
| Olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Placebo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Distribution dans la population cible totale BRCAm (testée ou non testée) | | | | | |
| Olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Placebo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

5.1.3. Modèle de l'analyse d'impact budgétaire

Figure 26. Figure analytique du BIM – source : rapport technique de l'industriel mars 2023



5.2. Mesure et valorisation des coûts

Les postes de consommation de ressources qui sont pris en compte dans le modèle incluent :

- Les coûts d'acquisition des traitements reçus dans les différents états du modèle (iDFS, récurrence non-métastatique, récurrence métastatiques précoce et récurrence métastatiques tardive),
- Les coûts du test BRCA ;
- Les coûts d'administration des traitements ;
- Les coûts de suivi de la maladie (ex. consultations médicales, actes d'imagerie) ;
- Le coût du recours aux interventions chirurgicales et radiothérapies ;
- Les coûts spécifiques à certains états de santé, à savoir :
 - le suivi de la pathologie dans l'état iDFS ;
 - le suivi de la pathologie dans l'état récurrence non-métastatique ;
 - le suivi de la pathologie dans l'état récurrence métastatiques ;
- Les coûts de prise en charge des évènements indésirables ;
- Les coûts des traitements ultérieurs ;
- Les coûts du transport sanitaire ;
- Les coûts liés à la fin de vie pour l'état « décès » (pris en compte une seule fois dans le modèle, à l'entrée du patient dans cet état).

| | | |
|---|--|----------|
| Chirurgies aux stades métastatiques | 311,43 € | 488,00 € |
| Radiothérapies | 10 525,32 € | |
| Évènements indésirables | Cf. Erreur ! Source du renvoi introuvable. | |
| Fin de vie | 4 709,40 € | |
| * Les autres traitements incluent le placebo considéré en analyse de référence et ceux considérés en analyse exploratoire (capécitabine et pembrolizumab) | | |
| **considéré en analyse complémentaire pour pembrolizumab uniquement en cycles adjuvant | | |

5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.3.1. Présentation des populations

Tableau 96 : Effectifs des populations - Source : rapport technique de l'industriel – mars 2023

| Populations d'intérêt | Produit | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|-------------------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Population cible | | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 |
| Scénario SANS Olaparib | | | | | | |
| Population rejointe | Placebo | 1 900 | 1 906 | 1 912 | 1 917 | 1 923 |
| Scénario AVEC Olaparib | | | | | | |
| Population rejointe | Olaparib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | Placebo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

5.3.2. Scénario sans olaparib

Il est estimé que le coût total cumulé de la prise en charge des patients atteints de cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, s'élèverait à environ [REDACTED] sur 5 ans. Le tableau suivant présente le coût total par poste et par an dans le scénario SANS olaparib pour les cinq années de l'horizon temporel.

Tableau 97 : Coût total annuel par poste et par an sur 5 ans (scénario sans olaparib) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Année | Coût d'acquisition des médicaments | Coût d'administration des médicaments | Coûts de suivi de la maladie | Coût de prise en charge des Eis | Coût de l'hormonothérapie* | Coût de fin de vie | Coût du test BRCA | Total |
|--------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|------------|
| Année 1 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | 113 522 | 156 184 | 178 465 | 6 663 090 | [REDACTED] |
| Année 2 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | 113 859 | 300 552 | 536 838 | 6 663 090 | [REDACTED] |
| Année 3 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | 114 198 | 434 004 | 935 086 | 6 663 090 | [REDACTED] |
| Année 4 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | 114 537 | 557 368 | 1 284 576 | 6 663 090 | [REDACTED] |
| Année 5 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | 114 878 | 671 414 | 1 605 393 | 6 663 090 | [REDACTED] |
| Total | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | 570 994 | 2 119 522 | 4 540 358 | 33 315 450 | [REDACTED] |

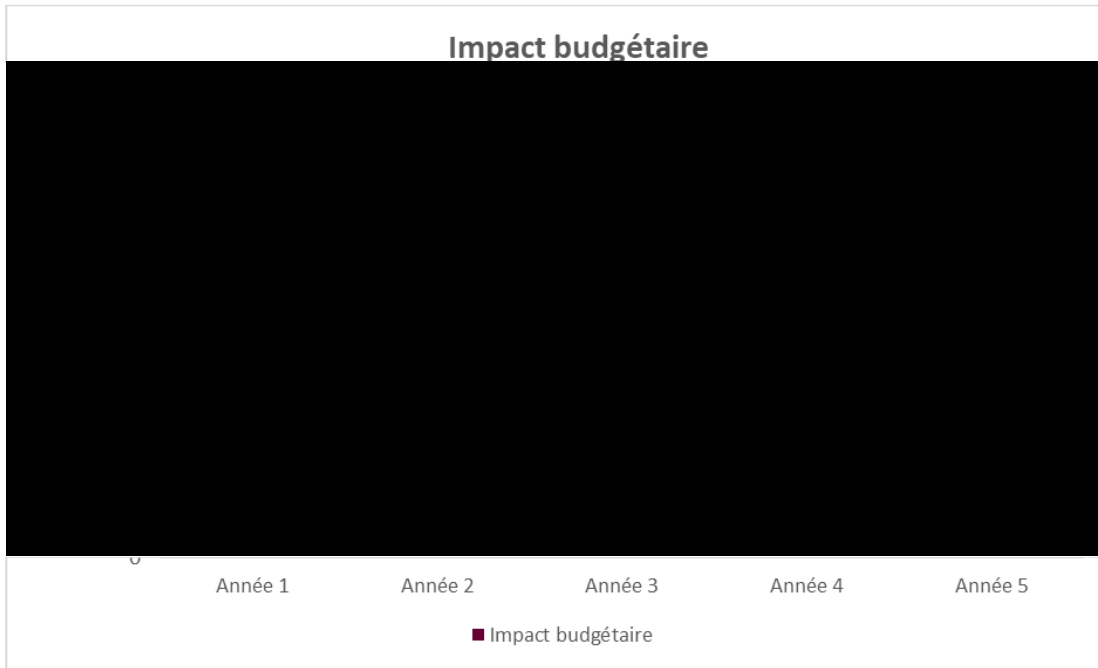
5.3.3. Scénario avec olaparib

Le tableau suivant présente le coût total par poste et par an d'olaparib dans le scénario AVEC olaparib pour les cinq années de l'horizon temporel. Il est estimé que le coût total cumulé de la prise en charge des patients s'élèverait à environ ████████ sur 5 ans.

Tableau 98 : Coût total annuel par poste et par an pour les cinq années pour les patients recevant olaparib (scénario avec olaparib) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Année | Coût d'acquisition des médicaments | Coût d'administration des médicaments | Coûts de suivi de la maladie | Coût de prise en charge des Els | Coût de l'hormonothérapie* | Coût de fin de vie | Coût du test BRCA | Total |
|--------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|------------|
| Année 1 | ██████████ | ██████████ | 2 859 788 | 237 229 | 156 837 | 164 135 | 6 663 090 | ██████████ |
| Année 2 | | | 6 325 045 | 340 836 | 303 276 | 491 637 | 10 310 303 | ██████████ |
| Année 3 | | | 8 560 162 | 414 571 | 440 435 | 848 600 | 12 474 558 | ██████████ |
| Année 4 | | | 11 297 959 | 415 804 | 568 906 | 1 155 385 | 12 474 558 | ██████████ |
| Année 5 | | | 13 825 345 | 417 040 | 689 350 | 1 432 003 | 12 474 558 | ██████████ |
| Total | | | | | 42 868 299 | 1 825 480 | 2 158 804 | 4 091 760 |

Figure 27 : Evolution de l'impact budgétaire de Lynparza® (olaparib) sur les 5 ans de l'horizon temporel– source : rapport technique de l'industriel mars 2023



5.5. Analyses de sensibilité de l'AIB

5.5.1. Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 100 : Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire - Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe– source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Paramètre | Impact budgétaire cumulé à 5 ans | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|
| | Borne inférieure | Δ avec l'IB de l'AR | Borne supérieure | Δ avec l'IB de l'AR |
| Valeur de référence : ██████ € | | | | |
| Durée de traitement d'olaparib | ██████ | -18,4% | ██████ | 4,0% |
| Pourcentage de patients TNBC | ██████ | -13,3% | ██████ | 13,3% |
| Population cible : Proportion de patients TNBC qui reçoit une chimiothérapie (néo)adjuvante | ██████ | -13,1% | ██████ | 5,7% |
| Population cible Proportion de patients TNBC testé BRCA1/2 positif | ██████ | -13,1% | ██████ | 13,1% |
| Population cible proportion de patients TNBC à haut risque | ██████ | -13,1% | ██████ | 0,0% |

| | | | | |
|--|------------|-------|------------|------|
| Proportion de patients HR+/HER2- | ██████████ | -6,5% | ██████████ | 6,5% |
| Population cible proportion de patients HR+/HER2- qui reçoit une chimiothérapie (néo)adjuvante | ██████████ | -5,1% | ██████████ | 5,1% |
| Proportion de patients HR+/HER2- testé BRCA positif | ██████████ | -5,1% | ██████████ | 5,1% |
| Population cible proportion de patients HR+/HER2- à haut risque | ██████████ | -5,1% | ██████████ | 0,0% |
| Coût du test BRCA1/2 | ██████████ | -1,7% | ██████████ | 1,7% |

5.5.2. Synthèse des analyses de sensibilité en scénario

Tableau 101 : Impact budgétaire relatif à l'introduction d'olaparib sur 5 ans synthèse des analyses complémentaires – source : rapport technique de l'industriel mars 2023

| Analyse | Impact budgétaire | % de variation par rapport à l'analyse de référence |
|--|-------------------|---|
| Analyse de référence | ██████████ | - |
| Analyse complémentaire 1 – Inclusion comparateurs externes à l'essai OlympiA | ██████████ | -83,2% |
| Analyse complémentaire 2 – exclusion coût test BRCA | ██████████ | -8,4% |
| Analyse complémentaire 3 – Part de marché olaparib -20% | ██████████ | -18,3% |
| Analyse complémentaire 4 – Part de marché olaparib +20% | ██████████ | 18,3% |
| Analyse complémentaire 5 – Population cible incidente -20% | ██████████ | -26,4% |
| Analyse complémentaire 6 – Population cible incidente +20% | ██████████ | 19,8% |
| Analyse complémentaire 7 – Variation prix olaparib ██████████ | ██████████ | -4,6% |
| Analyse complémentaire 8 – Variation prix olaparib ██████████ | ██████████ | -13,8% |
| Analyse complémentaire 9 – Variation prix olaparib ██████████ | ██████████ | -27,5% |
| Analyse complémentaire 10 – Variation de la proportion de patients testés BRCA dans la sous-population HR+/HER2- | ██████████ | +4,9% |
| Analyse complémentaire 11 – Diminution de l'horizon temporel à 3 ans | ██████████ | -48,6% |

Table des annexes

| | | |
|-----------|-------------------------------------|-----|
| Annexe 1. | Documents supports | 127 |
| Annexe 2. | Echange technique avec l'industriel | 128 |

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein précoce HER2- à haut risque de récurrence, d'après les recommandations de l'ESMO 2019..... | 12 |
| Figure 2 : Structure du modèle | 18 |
| Figure 3 : Relation entre RDCR (€/QALY) et le prix d'olaparib | 33 |
| Figure 4. Diagramme de Tornado, variation du RDCR..... | 34 |
| Figure 5. Diagramme de Tornado, variation du RDCR..... | 34 |
| Figure 6 : Structure du modèle d'impact budgétaire..... | 39 |
| Figure 6 : Diagramme de Tornado..... | 44 |
| Figure 7 : Stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein précoce HER2- à haut risque de récurrence, d'après les recommandations de l'ESMO 2019 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 46 |
| Figure 8. Représentation synthétique du plan de simulations – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 49 |
| Figure 9 : Structure du modèle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 54 |
| Figure 11 : Courbe de KM de la TTD pour les bras olaparib et placebo + surveillance active – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 56 |
| Figure 12 : Illustration des étapes de la dérivation des risques spécifiques pour TP1, TP2 et TP3 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 58 |
| Figure 13 : Courbes des risques log-cumulatifs et Graphique des résidus de Schönfeld pour l'IDFS pour la population ITT – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 59 |
| Figure 14 : Modèles paramétriques pour TP1/TP2, TNBC (Données ITT appliquées à la population TNBC et hypothèses spécifiques associées) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 59 |
| Figure 15 : Modèles paramétriques pour TP1/TP2, HR+ (Données ITT appliquées à la population HR+ et hypothèses spécifiques associées) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 61 |
| Figure 16 : Modèles paramétriques pour TP4 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 63 |
| Figure 17 : Survie après récurrence des patients atteints d'un cancer du sein invasif locorégional ou controlatéral dans l'étude OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 64 |
| Figure 18 : Modèles paramétriques pour TP5 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 64 |
| Figure 19 : Survie après récurrence métastatique à distance dans l'étude OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 65 |

| | |
|--|-----|
| Figure 20 : Courbes des risques log-cumulatifs de TP6 dans la population ITT – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 66 |
| Figure 21 : Modèles paramétriques pour TP6 – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 66 |
| Figure 22 : Courbes des risques log-cumulatifs de TP7 dans OlympiAD – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 69 |
| Figure 23 : Modèles paramétriques pour TP7 - OlympiAD – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 69 |
| Figure 24 : Modèles paramétriques pour TP7 - Collins et al. – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 70 |
| Figure 25 : Funnel de la population cible d’OlympiA – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 108 |
| Figure 27. Figure analytique du BIM – source : rapport technique de l’industriel mars 2023. | 111 |
| Figure 28 : Evolution de l’impact budgétaire de Lynparza® (olaparib) sur les 5 ans de l’horizon temporel– source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 117 |

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 | 9 |
| Tableau 3. Contexte administratif* | 10 |
| Tableau 4. Contexte clinique..... | 11 |
| Tableau 5 : Essais cliniques en cours..... | 13 |
| Tableau 6 : Caractéristiques des patients utilisées dans le modèle (ITT) | 17 |
| Tableau 7 : Sources des données cliniques utilisées pour alimenter le modèle | 20 |
| Tableau 8 : Proportion des récurrences pour TP1 vs TP2..... | 22 |
| Tableau 9 : Scores d’utilité introduits dans le modèle..... | 26 |
| Tableau 9 : sources de données pour l’estimation des coûts | 28 |
| Tableau 10 : Répartition des traitements au stade de récurrence métastatique tardive | 28 |
| Tableau 11 : Principaux résultats de l’analyse de sensibilité déterministe..... | 34 |
| Tableau 12 : Principales analyses de sensibilité complémentaires menées pour l’analyse principale – TNBC (ITT) | 35 |
| Tableau 13 : Principaux résultats de l’analyse de sensibilité déterministe..... | 34 |
| Tableau 14 : Principales analyses de sensibilité complémentaires menées pour l’analyse principale – HR+/HER2-..... | 35 |
| Tableau 15 : Evolution de la population incidente annuelle de cancer du sein au stade précoce en France | 38 |
| Tableau 16 : Parts de marché de olaparib - population TNBC BRCA mutés identifiés..... | 40 |
| Tableau 17 : Parts de marché de olaparib - population HR+/HER2- BRCA mutés identifiés..... | 40 |

| | |
|--|-----------|
| Tableau 18 : Nombre de patients total traités par olaparib dans la population cible..... | 40 |
| Tableau 19 : Effectifs des populations rejointes sur 5 ans par traitement | 43 |
| Tableau 20 : Impact budgétaire relatif à l'introduction d'olaparib sur 5 ans | 44 |
| Tableau 21 : Relation entre le coût d'acquisition d'olaparib et l'impact budgétaire | 45 |
| Tableau 22 : Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire - Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe | 43 |
| Tableau 23 : Impact budgétaire relatif à l'introduction d'olaparib sur 5 ans synthèse des analyses de sensibilité en scénario | 44 |
| Tableau 24 : Options disponibles – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 47 |
| Tableau 25 : Résumé des évaluations économiques soumises à une agence d'HTA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 48 |
| Tableau 26. Choix structurants de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 49 |
| Tableau 27 : Caractéristiques des patients et survie globale à 48 mois de l'étude OlympiA et de l'étude CANTO – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 49 |
| Tableau 28 : Caractéristiques à baseline des patients des deux sous-populations (TNBC et HR+/HER2-) de l'essai OlympiA et données de CANTO – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 52 |
| Tableau 29 : Evénements indésirables liés aux traitements retenus dans l'analyse principale et leurs fréquences associées dans le bras olaparib et placebo tenant compte de la récurrence – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 54 |
| Tableau 30 : Evénements indésirables liés aux traitements retenus dans l'analyse principale et leurs fréquences associées pour les comparateurs capecitabine et pembrolizumab tenant compte de la récurrence – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 55 |
| Tableau 31 : Sources des données cliniques utilisées pour alimenter le modèle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 57 |
| Tableau 32 : Proportion des récurrences pour TP1 vs TP2 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 58 |
| Tableau 33 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP1/TP2, populations TNBC (données ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 59 |
| Tableau 34 : IDFS selon les différentes distributions paramétriques à 1, 5 et 10 ans – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 60 |
| Tableau 35 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP1/TP2, populations HR+ (données ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 61 |
| Tableau 36 : IDFS selon les différentes distributions paramétriques à 1, 5 et 10 ans – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 61 |
| Tableau 37 : IDFS modélisées à partir des données ITT d'OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 62 |
| Tableau 38 : Qualité de l'ajustement statistique pour l'extrapolation de TP4 – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 63 |

| | |
|--|-----------|
| Tableau 39 : Taux selon les différentes distributions paramétriques à 5, 10 et 20 ans – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 63 |
| Tableau 40 : Qualité de l’ajustement statistique pour l’extrapolation de TP5 – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 65 |
| Tableau 41 : Taux selon les différentes distributions paramétriques à 10, 20 et 30 ans – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 65 |
| Tableau 42 : Qualité de l’ajustement statistique pour l’extrapolation de TP6 – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 66 |
| Tableau 43 : Taux selon les différentes distributions paramétriques à 2, 5 et 10 ans – source : rapport technique de l’industriel mars 2023..... | 67 |
| Tableau 44 : Répartition des traitements au stade de récurrence métastatique tardive – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 68 |
| Tableau 45 : Qualité de l’ajustement statistique pour l’extrapolation de TP7 – OlympiAD – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 69 |
| Tableau 46 : Qualité de l’ajustement statistique pour l’extrapolation de TP7 – Collins et al. – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 70 |
| Tableau 47 : Validation externe de la survie globale de l’analyse principale – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 70 |
| Tableau 49 : Décréments d’utilité liés aux Els utilisés dans le modèle – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 74 |
| Tableau 51 : Coûts d’acquisition de Lynparza® (olaparib) et des comparateurs – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 76 |
| Tableau 52 : Coût du test BRCA 1/2 – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 ... | 76 |
| Tableau 53 : Coût d’administration d’un traitement par voie IV (perfusion) en HDJ – source : rapport technique de l’industriel mars 2023..... | 77 |
| Tableau 54 : Ressources consommées dans le cadre du suivi d’un cancer du sein au stade précoce - Fréquence – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 77 |
| Tableau 55 : Coûts unitaires des examens biologiques impliqués dans le suivi lié à la maladie – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 77 |
| Tableau 56 : Coûts des examens d’imagerie – source : rapport technique de l’industriel mars 2023..... | 78 |
| Tableau 57 : Valorisation du forfait technique pour un acte d’IRM – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 78 |
| Tableau 58 : Valorisation du forfait technique pour un acte de TEP-TDM – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 80 |
| Tableau 59 : Valorisation des consultations médicales – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 81 |
| Tableau 60 : Ressources consommées dans le cadre du suivi d’un cancer du sein au stade précoce - Coûts – source : rapport technique de l’industriel mars 2023..... | 81 |
| Tableau 61 : Répartition des chirurgies au stade de récurrences loco-régionales – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 81 |

| | |
|---|-----------|
| Tableau 62 :Taux de répartition des actes chirurgicaux et des radiothérapies utilisés au stade de récurrence métastatique observés dans l'essai OlympiA – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 82 |
| Tableau 63 : Coût moyen pondéré d'une prise en charge chirurgical au stade non-métastatique – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 82 |
| Tableau 64 : Taux de métastases à distance observées dans l'essai OlympiA et calcul du coût moyen pondéré de la prise en charge par bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 82 |
| Tableau 65 : Coût d'une séance de radiothérapie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 83 |
| Tableau 66 : Acte technique associé à la séance de radiothérapie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 83 |
| Tableau 67 : Coût total d'une radiothérapie – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 83 |
| Tableau 68 : Fréquence des Els inclus dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 84 |
| Tableau 69 : Coûts de prise en charge des événements indésirables – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 85 |
| Tableau 70 : Répartition des traitements au stade de récurrence métastatique tardive – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 86 |
| Tableau 72 : Valorisation du coût des soins palliatifs – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 87 |
| Tableau 73 : Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 87 |
| Tableau 75 : Données de validation externe : taux d'IDFS et de SG identifiés dans la littérature pour comparaison avec les simulations – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 91 |
| Tableau 76 : Survie sans maladie (IDFS) des patients modélisée en analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 93 |
| Tableau 77 : Survie globale des patients modélisée en analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 93 |
| Tableau 75. Résultats actualisés des effets de santé en QALY de l'analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 93 |
| Tableau 78 : Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé pour le bras Lynparza® et le bras placebo – TNBC (ITT)– source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 93 |
| Tableau 79 : Survie sans maladie (IDFS) des patients modélisée en analyse de référence - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 94 |
| Tableau 80 : Survie globale des patients modélisée en analyse principale - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 95 |
| Tableau 81 : Résultats actualisés des effets de santé en AVG en analyse principale - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 95 |

| | |
|---|------------|
| Tableau 86. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé en analyse principale - HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 95 |
| Tableau 82. de l’analyse de sensibilité déterministe sous-groupe histologique TNBC (ITT) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 96 |
| Tableau 101. Résultats de l’analyse de sensibilité déterministe sous-groupe histologique HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 97 |
| Tableau 83. Résultats de l’analyse coût-utilité actualisés de l’analyse probabiliste (RDCR) sous-groupe histologique TNBC (ITT) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 97 |
| Tableau 84. Résultats de l’analyse coût-utilité actualisés de l’analyse principale (RDCR) sous-groupe histologique HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 98 |
| Tableau 82. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l’analyse principale – TNBC (ITT) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 98 |
| Tableau 86. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l’analyse principale – HR+/HER2- (ITT) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 103 |
| Tableau 83 : Evolution de la population incidente annuelle de cancer du sein au stade précoce en France– source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 108 |
| Tableau 84 : Parts de marché de Lynparza® dans la population TNBC BRCA mutés identifiés– source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 109 |
| Tableau 85 : Parts de marché de Lynparza® dans la population HR+/HER2- BRCA mutés identifiés– source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 109 |
| Tableau 86 : Distribution des parts de marché dans le scénario sans olaparib (population TNBC) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 109 |
| Tableau 87 : Distribution des parts de marché dans le scénario avec olaparib (population TNBC) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 109 |
| Tableau 88 : Distribution des parts de marché dans le scénario sans olaparib (population HR+/HER2-) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023..... | 110 |
| Tableau 89 : Distribution des parts de marché dans le scénario avec olaparib (population HR+/HER2-) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023..... | 110 |
| Tableau 94. Coût du test BRCA 1/2– source : rapport technique de l’industriel mars 2023.... | 112 |
| Tableau 98. Résumé des coûts considérés par bras de traitement– source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 112 |
| Tableau 94 : Effectifs des populations - Source : rapport technique de l’industriel – mars 2023 | 113 |
| Tableau 97 : Coût total annuel par poste et par an sur 5 ans (scénario sans olaparib) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 114 |
| Tableau 100 : Coût total annuel par poste et par an pour les cinq années pour les patients recevant olaparib (scénario avec olaparib) – source : rapport technique de l’industriel mars 2023 | 115 |

| | |
|--|------------|
| Tableau 101 : Impact budgétaire relatif à l'introduction d'olaparib sur 5 ans– source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 116 |
| Tableau 102 : Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire - Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe– source : rapport technique de l'industriel mars 2023 | 117 |
| Tableau 103 : Impact budgétaire relatif à l'introduction d'olaparib sur 5 ans synthèse des analyses complémentaires– source : rapport technique de l'industriel mars 2023..... | 118 |

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 par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP ;
- Rapport technique de l'efficience « Rapport technique de l'analyse d'efficience de LYNPARZA® (olaparib) en traitement adjuvant chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante » (version actualisée du 20 mars 2023) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de LYNPARZA® (olaparib) en traitement adjuvant chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante » (version actualisée du 20 mars 2023) ;

Version électronique des modèles économiques au format Excel (version actualisée du 20 mars 2023)

Réponses aux questions techniques adressées le 20 mars 2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Echange 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.

Traitement adjuvant chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM 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 principale sont recommandées dans le modèle d'efficacité ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s), les annexes techniques et le(s) codes statistiques des modèles mis à jour (extrapolation, scores d'utilité) à la suite de l'échange technique doivent être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficacité

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

DONNES CLINIQUES

1. Pouvez-vous fournir un tableau présentant pour chacun des cut-off (mars 2020 et juillet 2021) les nombres (et %) d'événements observés dans chacun des deux bras de traitement pour les critères de jugement iDFS, DDFS, et SG ?
2. Pouvez-vous fournir le forest-plot des analyses en sous-groupes accompagnées des tests d'interaction réalisés ?
3. Concernant les taux d'utilisation des hormonothérapies issus de l'essai clinique OlympiaA, est-il attendu une même proportion et répartition en pratique clinique française ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

- Concernant l'exclusion de la capécitabine de l'analyse de référence chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif,
 - Pouvez-vous fournir les données d'utilisation spécifiques à la capécitabine chez les patients atteints d'un TNBC (si disponible) en pratique courante française ?
 - Dans le cas où la capécitabine s'avérait être utilisée en pratique courante, pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats de son exclusion dans le modèle économique ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

- Pouvez-vous indiquer succinctement le périmètre géographique, la période d'inclusion ainsi que les traitements reçus dans l'étude CANTO ? Disposez-vous d'autres éléments en complément de l'âge et du statut ECOG permettant d'assurer la transposabilité de la population simulée à celle attendue en pratique courante française ?
- Pouvez-vous détailler si les caractéristiques des patients des deux sous-populations (TNBC et HR+/HER2-) sont différentes de manière significative, et compléter le tableau 9 page 41 du rapport technique avec les caractéristiques des sous-populations de l'essai clinique OlympiA ?

Choix et structure du modèle

- Concernant le délai d'entrée des patients dans le modèle, pouvez-vous apporter plus de détails sur cet élément, et discuter de la cohérence avec les données cliniques intégrées ?
- Pouvez-vous justifier davantage le choix de distinguer en deux sous-états l'état de santé « métastases à distance », ainsi que l'intégration de ces sous-états dans le modèle ? Pouvez-vous commenter l'impact de ce choix sur les résultats ?
- Une rémission des patients pourrait-elle être observée à la suite d'une récurrence non métastatique ?

Probabilités de transition

- Pouvez-vous discuter le fait d'extrapoler les données d'efficacité de l'essai clinique OlympiA dont les survies médianes ne sont pas atteintes ?

Probabilité de transition TP1/2

- Pouvez-vous justifier le choix de la formule analytique relative aux probabilités de transition (rapport technique de l'efficience, page 65) ? Il est attendu d'explicitier cliniquement et statistiquement le choix de cette formule au regard des états et des hypothèses considérés dans le modèle.
- Il semble que le choix de retenir une loi d'extrapolation exponentielle soit discutable au regard des différents éléments présentés. Sauf argumentation complémentaire convaincante, une loi d'extrapolation alternative plus appropriée est attendue en analyse de référence (distribution log-normale). Pouvez-vous proposer d'autres lois en analyse de sensibilité en scénario (distribution exponentielle, gompertz) ?

13. Pouvez-vous présenter l'évolution de la répartition des événements sous-jacents à la survie sans maladie au cours du temps dans l'essai clinique OlympiA, puis discuter de la plausibilité d'appliquer une répartition constante dans la modélisation ?
14. Pouvez-vous justifier et discuter de la pertinence clinique de modéliser que la majorité des patients ayant une récurrence transite directement vers un état métastatique ?
15. Concernant l'hypothèse de guérison dans la population TNBC,
 - Pouvez-vous expliquer si d'autres différences sont à noter entre les extrapolations de la figure 15 et 16, mise à part l'hypothèse de guérison à 7 ans pour la sous-population TNBC et le risque constant de récurrence pour la sous-population HR+/HER2- ?
 - Il semble qu'un délai de 5 ans avait été initialement proposé. Pouvez-vous justifier davantage les raisons pour lesquelles un délai de 7 ans a finalement été jugé plus adapté ?

Probabilité de transition TP3

16. Concernant le surrisque de mortalité (SMR) appliqué pour la TP3, pouvez-vous ;
 - Expliquer davantage le rationnel clinique d'intégrer ce surrisque de mortalité ? Confirmez-vous qu'il est appliqué aux deux bras ? Dans le rapport technique, il est précisé que ce dernier serait lié à la chimiothérapie.
 - Argumenter un tel choix au regard des données de l'essai clinique OlympiA disponibles.
 - Justifier de manière plus rigoureuse le choix d'un SMR de 2, au regard des données issues de littérature, et d'un intervalle de confiance (IC) très large.

Probabilité de transition TP4

17. Pouvez-vous discuter la validité de l'approche retenue pour estimer les probabilités de transition des patients qui transitent de l'état « récurrence loco-régionale » vers la « récurrence métastatique » à partir de l'essai clinique OlympiA compte-tenu des critères de jugement de l'essai clinique OlympiA et de la maturité des données observées dans l'essai clinique sur les événements d'intérêt ?

Probabilité de transition TP5

18. Pouvez-vous justifier la source de données retenue, à savoir l'essai clinique OlympiA pour extrapoler la TP5, alors que seulement 3 événements ont été observés ? Faut-il mieux et sous réserve de la cohérence entre sources de données en termes de caractéristiques cliniques et démographiques, une source externe n'aurait-elle pas été plus appropriée ?

Probabilité de transition TP6

19. Pouvez-vous préciser si des traitements sont administrés pour les patients au stade métastatique précoce ? Disposez-vous de données dans l'essai clinique OlympiA sur les traitements ultérieurs administrés aux patients ?
20. Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'événements observés dans l'essai clinique OlympiA pour la survie après récurrence métastatique ? Dans quelle mesure est-il justifié de prendre en compte les courbes de Kaplan-Meier (KM) de la survie après récurrence métastatique par bras de traitement ? De plus, les courbes de KM figure 20 portent-elles sur la survie après récurrence métastatique quelle que soit la récurrence (à savoir précoce ou tardive) ou uniquement sur la rechute précoce ?

Probabilité de transition TP7

21. Pouvez-vous indiquer si un éventuel retraitement par olaparib est envisageable en cas de rechute tardive ? Si oui, pouvez-vous l'intégrer dans la modélisation ?
22. Pouvez-vous discuter de l'estimation de la probabilité de transition TP7 qui pourrait s'apparenter à une comparaison naïve entre les différents traitements ?
23. Pouvez-vous commenter le fait de pouvoir administrer aux patients un traitement par pembrolizumab + paclitaxel (38 %) après une chimiothérapie ? Ce traitement ne semble pas avoir été mentionné lors de la discussion avec les experts cliniciens

Evènements intercurrents

24. Pouvez-vous fournir la courbe de KM de la TTD pour le bras olaparib ?
25. Pouvez-vous vérifier le pourcentage d'EI simulés entre la page 102 et 107 du rapport technique qui ne sont pas identiques ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

26. Pouvez-vous proposer un tableau intégrant les taux de réponses aux questionnaires par bras de traitement au cours du temps pour le questionnaire EORTC-QLQC30 ? Pouvez-vous préciser si les taux de remplissage, présentés dans le rapport technique page 109, portent sur les deux questionnaires collectés dans l'essai clinique OlympiA ? De plus, pouvez-vous ajouter les nombres d'observations pour l'estimation de l'utilité iDFS, ainsi que les scores à l'inclusion par bras de traitement ?
27. Concernant la source de données permettant de renseigner les niveaux d'utilité associés aux états de santé « IDFS et récurrence non métastatique » ainsi que « récurrence métastatique » :
 - Une approche alternative est à privilégier en analyse de référence. Une approche retenant le mapping de Longsworth de l'échelle spécifique QLQC30 vers le questionnaire EQ-5D-3L au tarif FR devra être présentée en analyse de référence. En complément, pouvez-vous mettre à jour le modèle statistique choisi (ex. modèle mixte à mesures répétées) et utilisé pour l'estimation des scores d'utilité, et fournir les détails techniques (choix de la spécification analytique du modèle, des covariables, indicateur d'ajustement, interprétation des coefficients...)?

Explication : le mapping via la publication Meunier et al. n'a pas fait l'objet d'une validation externe. De plus, les valeurs d'utilité EQ-5D-5L actuellement intégrées et retenues en analyse de référence n'apparaissent pas plausibles, non seulement au regard de l'indication, mais également des scores d'utilité nettement supérieurs à ceux de la population générale

- Pouvez-vous discuter de la faible différence observée entre les niveaux d'utilité associés aux états de santé « IDFS et récurrence non métastatique » ainsi que « récurrence métastatique » (différence absolue de 0,008 – EQ-5D-5L – et de 0,031 – EQ-5D-3L), notamment au regard des valeurs rencontrées dans de précédentes évaluations dans le cancer du sein ?

- Pouvez-vous justifier pourquoi un ajustement des scores d'utilité sur l'âge des patients n'est pas retenu en analyse de référence ?
 - Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario intégrant les données d'utilité estimées via le mapping de Woodcock et al. (conversion des données QLQC30 en données EQ-5D-3L, valorisées selon la matrice de pondération des préférences UK) ?
28. Pouvez-vous décrire et discuter la cohérence en termes de caractéristiques des patients de l'essai clinique OlympiA et ceux de l'essai clinique OlympiAD ?
29. Concernant les données de qualité de vie recueillies après la progression de la maladie,
- Pouvez-vous détailler les données disponibles (si applicable : questionnaire(s) utilisé(s), taux de remplissage, fréquence) ?
 - Si possible et pertinent, l'estimation de scores d'utilité associés à l'état de santé de ces patients pourra être utilisé dans le cadre d'analyse de sensibilité en scénario.
30. Concernant les patients expérimentant une récurrence métastatique précoce ou tardive, pouvez-vous présenter le rationnel et discuter la plausibilité clinique de considérer un niveau d'utilité identique quelle que soit la récurrence ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

31. Concernant la posologie d'olaparib :
- Pouvez-vous décrire la dose moyenne d'olaparib observée dans l'essai clinique OlympiA ?
 - Pouvez-vous discuter d'éventuelles réductions de dose d'olaparib attendues en pratique ?
 - Dans quelle mesure des réductions de dose ont-elles été considérées dans la modélisation ?
 - Disposez-vous de données de l'accès précoce permettant d'étayer la posologie attendue en pratique réelle ?
- Explication : Afin de permettre des ajustements de dose, un dosage de 100 mg est disponible, mais le prix par mg n'est pas identique à la dose de 150 mg.*
32. Dans le fichier EXCEL®, le coût du test BRCA ne semble pas avoir été intégré dans les calculs. Pouvez-vous expliciter l'approche retenue ?
33. Pouvez-vous décrire si la répartition du type de chirurgie au stade « récurrence loco-régionale » est différente entre les deux bras de traitement ?
34. A propos des fractionnements de radiothérapie, pouvez-vous :
- Indiquer à qui est appliqué ce coût ?
 - Retenir dans une analyse de sensibilité en scénario 15-20 fractionnements de radiothérapie (cf. comité scientifique) ?

- Expliquer pourquoi une moyenne arithmétique des deux tarifs disponibles a été retenue pour la valorisation de ce poste de coûts ?

VALIDATION

35. Dans quelle mesure l'étude observationnelle CANTO pourrait-elle être utilisée pour la validation externe ?
36. Pouvez-vous fournir un exercice de validation interne complet avec les données de l'essai clinique OlympiA vs simulées ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

37. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité considérant un horizon temporel de 30 ans ?
38. Il est attendu qu'une plus grande variation des paramètres (i.e. +/-20 %) soit retenue lorsque l'IC95 % n'est pas disponible pour les analyses de sensibilité déterministes.
39. Pouvez-vous décrire davantage les caractéristiques statistiques des paramètres intégrés dans les analyses (DSA et PSA) et fournir une annexe détaillée ? Par ailleurs, pour la PSA, pouvez-vous discuter de la convergence des résultats et, le cas échéant, considérer un nombre d'itérations plus important ?
40. Concernant l'effet traitement, pouvez-vous :
 - Expliquer le faible impact sur les résultats de l'hypothèse d'un effet nul d'olaparib après la période de l'essai clinique OlympiA testée dans l'analyse de sensibilité en scénario ?
 - Fournir des analyses de sensibilité en scénario dans lesquelles des hypothèses sur la décroissance de l'effet traitement sont proposées (ex. des analyses de sensibilité considérant une décroissance de l'effet traitement à partir de points de temps jugés pertinents, dont la méthode d'intégration sera détaillée) ?

PRESENTATION DES RESULTATS

41. Pouvez-vous fournir la répartition des patients par état de santé, par sous-population et par traitement en fonction des années sur l'ensemble de l'horizon temporel ?

Analyses d'impact budgétaire

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

Population cible

1. Pouvez-vous mettre à jour les estimations de la population rejointe à partir d'une estimation de la population cible d'un maximum de 1 900 patients ?
2. Pouvez-vous préciser à quoi correspond l'année 1 dans le modèle, notamment pour le calcul de l'évolution de la population incidente annuelle au regard du taux de croissance de la population française ?

Estimation des parts de marché

3. Pouvez-vous expliciter le calcul de la distribution dans la population totale BRCAm (testée ou non testée) et mettre à jour le cas échéant ?

Explication : il semble qu'il y ait une erreur dans les tableaux fournis 9 et 11 du rapport technique à savoir $15\% = 93/622$ pour les patients HR+/HER2-.

4. Pouvez-vous préciser les pages concernées dans le rapport CANTO sur le taux de patients testés pour les deux sous-populations ?
5. Pouvez-vous justifier de manière approfondie le fait d'appliquer un taux de patients testés pour l'identification de la mutation BRCA dans l'estimation des parts de marché relatives aux 2 scénarios de l'AIB (notamment dans le scénario sans olaparib) ?
6. Concernant le monde sans olaparib, pouvez-vous :
 - Présenter de manière détaillée (avec les sources associées) la pratique clinique actuelle pour le recours au test BRCA1/2 (mutation germinale et somatique) ? Le statut BRCA n'est a priori pas un facteur de décision dans la prise en charge thérapeutique au stade adjuvant à ce jour.
 - Expliquer et justifier les taux de 50 % et 30 % (sources, implémentation en routine du test aujourd'hui, calculs...) de patients testés pour les deux sous-populations dans le monde sans olaparib, sachant que ce taux a un impact important sur les coûts totaux ?

7. Concernant le monde avec olaparib, pouvez-vous :

- Expliquer et justifier dans quelle mesure le test BRCA ne sera pas réalisé de manière systématique dans le cadre de prise en charge des patients ?

Explication : la prescription et la mise à disposition de olaparib en adjuvant serait conditionnée par la mise en évidence de cette mutation (i.e. réalisation du test BRCA1/2)

- Etayer le fait qu'une dynamique différente de taux de testing BRCA est considérée dans les deux sous-populations TNBC et HR+/HER2- (50 % vs 30 %), alors que la dynamique de parts de marché de olaparib demeure identique dans les deux sous-populations ?
- Expliquer si l'identification de la mutation BRCA serait réalisée dans deux cas, à savoir dans la décision de mise sous traitement par olaparib ou pour d'autres raisons cliniques ?
- Expliquer la non prise en compte dans l'analyse de l'impact budgétaire des patients testés pour l'identification de la mutation BRCA et qui s'avéreraient être non mutés BRCA ? En effet, toutes les personnes testées ne seront pas BRCA muté. Toute modification de l'analyse jugée pertinente pourra être apportée.

Intégration des données cliniques

8. Pouvez-vous vérifier les données intégrées pour l'efficacité dans le tableau page 37 ? En effet, à titre d'exemple, les taux de répartition des patients du bras placebo pour la population HR+/HER2- ne sont pas retrouvés à l'identique avec ceux de l'efficacité.

Estimation des postes de coûts

9. Pouvez-vous expliquer un coût total du protocole de radiothérapie supérieur selon la perspective AMO versus celle de l'analyse de l'efficacité ?

Analyses de sensibilité

10. En lien avec la question n° 5, pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité en scénario sur la prise en compte du test relatif à l'identification de la mutation BRCA ?
11. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 3 ans ?
12. Des analyses de sensibilité en scénario fondées sur différentes hypothèses testant de plus grandes variations des parts de marché et de la population cible sont attendues.
13. En cohérence avec l'analyse de l'efficience, il est attendu qu'une plus grande variation des paramètres soit retenue lorsque l'IC95 % n'est pas disponible, pour les analyses de sensibilité déterministes. De plus, pouvez-vous présenter les caractéristiques statistiques des paramètres intégrés dans ces analyses ?

Références bibliographiques

1. DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 2.8.2022 modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «Lynparza - Olaparib» octroyée par la décision C(2014)10083(final) [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220802156562/dec_156562_fr.pdf
2. Journal officiel. Journal officiel de la République Française - n°0017 du 22.01.2022 - prix olaparib. 2022.
3. lynparza-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_fr.pdf
4. Rodrigues M, Manié É, Popova T, Stern MH. BRCAness/défauts de la recombinaison homologue dans les cancers : mécanismes, diagnostic et conséquences thérapeutiques. *Mis E Au Point*. 2016;6.
5. Defossez G, Guyader-Peyrou S, Uhry Z. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solide. 2019.
6. Hamann U, Liu X, Bungardt N, Ulmer HU, Bastert G, Sinn HP. Similar contributions of BRCA1 and BRCA2 germline mutations to early-onset breast cancer in Germany. *Eur J Hum Genet*. juin 2003;11(6):464-7.
7. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2016;34(13):1460-8.
8. Yao K KA, Clifford J, Li S, LaDuca H, Hulick P, Gutierrez S, et al. Prevalence of Germline Pathogenic and Likely Pathogenic Variants in Patients With Second Breast Cancers. *JNCI Cancer Spectr*. déc 2020;4(6):pkaa094.
9. Sante publique France. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019.
10. Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 [Internet]. 2021 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-en-2017>
11. Les stades du cancer - Cancer du sein [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-stades-du-cancer>
12. Donovan D. Metastatic breast cancer epidemiology and management with a focus on taxanes. *Clin J Oncol Nurs* [Internet]. 001 2013 [cité 15 mars 2022]; Disponible sur: <https://khepri-node.dev.meta-infra.org/papers/metastatic-breast-cancer-epidemiology-and/23360697>
13. Cancer Facts & Figures 2012 | American Cancer Society [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2012.html>
14. Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2013;137(2):449-55.
15. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 août 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
16. Salvo EM, Ramirez AO, Cueto J, Law EH, Situ A, Cameron C, et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 1 juin 2021;57:5-17.
17. Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer*. 15 janv 2020;126(2):271-80.
18. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. oct 2016;95(40):e4975.
19. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 20 juin 2017;317(23):2402-16.
20. Aleskandarany M, Caracappa D, Nolan CC, Macmillan RD, Ellis IO, Rakha EA, et al. DNA damage response markers are differentially expressed in BRCA-mutated breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(1):81-90.

21. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2014;144(3):443-55.
22. INCa. Les prédispositions génétiques - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. 2021 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogene-tique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Les-predispositions-genetiques>
23. INCa. Synthèse- Femmes porteuses d'un mutation BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017. [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.bing.com/ck/a?!&p=a0baf68b0587dd9bJmltdHM9MTY1OTAYMTE4NSZpZ3VpZD1hNThjODFmZS1iZWRIiTRiZmQtYmI3Ny1hYjYxMWFkNTY4NjAmaW5zaWQ9NTEzMA&ptn=3&hsh=3&fclid=c7da02e4-0e87-11ed-9a5b-89905a23433e&u=a1aHR0cHM6Ly93d3cuZS1jYW5jZXluZ-nlVY29udGVudC9kb3dubG9hZC8xOTg5MjlvMjY3NDQxNS9maWxlIL1N5bnRoZXNIX0ZlbW1lc19wb3J0ZXVzZXNfZl91bmUIMjBtdXRhdGlvbl9kZV9CUkNBMV9vdV9CUkNBMI9tZWxfMjAxNzA1MjkucGRm&ntb=1>
24. Sopik V, Sun P, Narod SA. Predictors of time to death after distant recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2019;173(2):465-74.
25. Lambertini. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2019.
26. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 oct 2019;30(10):1674.
27. AVIS CEESP KEYTRUDA (pembrolizumab) - 15 mars 2022. 2022;112.
28. UNICANCER. Objectifs de l'étude CanTo | Etude CanTo [Internet]. 2022 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.etudecanto.org/a-propos-etude-canto/objectifs-de-letude-canto/>
29. Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, Martin AL, Dumas A, Dauchy S, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). *ESMO Open.* 2019;4(5):e000562.
30. HAS. Avis d'efficacité Keytruda® (pembrolizumab) Traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection complète [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/keytruda_16072019_avis_efficience.pdf
31. HAS. Avis d'efficacité Tafinlar® +Mekinist® (dabrafenib+trametinib) Traitement adjuvant du mélanome Novartis [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/tafinlar_mekinist_14052019_avis_efficience.pdf
32. HAS. Avis d'efficacité KADCYLA (trastuzumab emtansine) Traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+ Roche [Internet]. 2020 [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/kadcyla_12052020_avis_efficience_biffe.pdf
33. Robson ME, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *J Clin Oncol.* 20 juin 2017;35(18_suppl):LBA4-LBA4.
34. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 févr 2020;382(9):810-21.
35. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2008;26(8):1275-81.
36. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 9 nov 2017;377(19):1836-46.
37. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2021;39(23):2539-51.
38. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola A, Tanner M, Ahlgren J, et al. Adjuvant Capecitabine for Early Breast Cancer: 15-Year Overall Survival Results From a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 12 janv 2022;JCO.21.02054.
39. HAS. KADCYLA (trastuzumab emtansine) Traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+. 2020;
40. HAS. Tecentriq (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel - Dans le traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$. 2020;

41. HAS. Tukysa (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 positif, ayant reçu au moins 2 traitements anti-HER2 [Internet]. 2021 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/tukysa_06072021_avis_economique.pdf
42. HAS. KEYTRUDA (pembrolizumab) - En association à une chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique. 2022;
43. HAS. TRODELVY (sacituzumab govitecan) - Dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques [Internet]. 2022 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/trodelvy_05072022_avis_economique.pdf
44. Héquet D, Huchon C, Soilly AL, Asselain B, Berseneff H, Trichot C, et al. Direct medical and non-medical costs of a one-year care pathway for early operable breast cancer: Results of a French multicenter prospective study. *PloS One*. 2019;14(7):e0210917.
45. Les Comptes de la Sécurité Sociale - juin 2016. :195.
46. RCP Xeloda [Internet]. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210527151980/anx_151980_fr.pdf
47. Décision n° 2022.0084/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/keytruda_ap50_k_sein_dc_et_avisct.pdf
48. Collins JM, Nordstrom BL, McLaurin KK, Dalvi TB, McCutcheon SC, Bennett JC, et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. *Oncol Ther*. déc 2021;9(2):575-89.
49. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1000
50. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2013;141(3):507-14.
51. McKenzie HS, Maishman T, Simmonds P, Durcan L, POSH Steering Group, Eccles D, et al. Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients. *Br J Cancer*. mai 2020;122(11):1618-29.
52. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2010;21(11):2169-74.
53. 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.
54. 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.
55. DGOS. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>
56. Les Comptes de la Sécurité Sociale - juin 2021. :6.
57. OCDE. Ressources en Santé [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH_REAC&lang=fr#
58. EnqueteNationale2020_publicWeb.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.sfmn.org/drive/SECRETARIAT%20GENERAL/ENQUETE_ANNUELLE/EnqueteNationale2020_publicWeb.pdf
59. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2020;38(3):203-13.
60. AVIS CT IBRANCE_20 mars 2019 [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/evalmed/CT-17010_IBRANCE_PIC_REEV_Avis2_CT17010.pdf

61. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer*. 20 juill 2017;3:27.
62. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Pre-operative Chemotherapy. *N Engl J Med*. juin 2017;376(22):2147-59.
63. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 1 déc 2020;38(34):3987-98.
64. Schneider BP, Jiang G, Ballinger TJ, Shen F, Chitambar C, Nanda R, et al. BRE12-158: A Postneoadjuvant, Randomized Phase II Trial of Personalized Therapy Versus Treatment of Physician's Choice for Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2022;40(4):345-55.
65. BdM_IT : Recherche par code [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI

Abréviations et acronymes

| Acronyme | Libellé |
|----------|--|
| ACE | Analyse coût-efficacité |
| ACU | Analyse coût-utilité |
| AIB | Analyse d'impact budgétaire |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| AME | Agence européenne du médicament |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AR | Analyse de référence |
| ASMR | Amélioration du service médical rendu |
| ATU | Autorisation temporaire d'utilisation |
| BdM_IT | Base des médicaments et informations tarifaires |
| CA | Chiffre d'affaires |
| CSTN | Cancer du sein triple négatif |
| ENC MCO | Etude nationale de coûts médecine, chirurgie,obstétrique |
| GHM | Groupe homogène de malades |
| HT | Hors taxe |
| INCA | Institut National Du Cancer |
| IV | Intraveineuse |
| M | Métastases à distance |
| MAR | Méta-analyse en réseau |
| mBRCA1/2 | Mutation des gènes BRCA 1 ou 2 |
| MMMR | Modèle mixte à mesures répétées |
| N | Atteinte des ganglions lymphatiques |
| PARP | Poly-ADP-ribose-polymérase |
| PeR | Association Patients en Réseau |
| RCP | Résumé des caractéristiques produit |
| SMR | Service médical rendu |
| SSP | Survie sans progression |
| T | Tumeur primaire |
| TNB | Table nationale de biologie |
| TNBC | Cancer du sein triple négatif |
| TNM | Tumor, Nodes, Metastasis |
| TTC | Toutes taxes comprises |

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

