

Rapport coût-efficacité de l'alectinib par rapport au crizotinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé de première ligne en France

Marine Sivignon, Rémi Monnier, Bertrand Tehard, Stéphane Roze

Publié: 16 janvier 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196>

Abstrait

L'objectif de l'étude est d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'alectinib pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé par rapport au crizotinib dans le contexte français. Cette étude a utilisé un modèle de survie partitionné, avec trois états de santé distincts (survie sans progression, survie après progression et décès). Les probabilités de survie ont été dérivées d'un essai clinique randomisé de phase III comparant l'alectinib au crizotinib (ALEX). Au-delà de la durée de l'essai (18 mois), l'efficacité des deux traitements a été jugée équivalente. La survenue d'événements indésirables ou de métastases cérébrales était considérée comme des événements intercurrents. Les utilitaires (et les désutilités pour les événements indésirables intercurrents) dérivés de l'EQ-5D ont été appliqués. Les coûts ont été attribués en utilisant les tarifs nationaux normalisés de santé publique français. La survie globale moyenne projetée était de 4,62 ans pour l'alectinib et 4,18 ans pour le crizotinib. La survie moyenne sans progression projetée était de 30,30 mois pour l'alectinib et de 16,13 mois pour le crizotinib. Le nombre total d'années de vie ajustées selon la qualité projetées était de 3,40 pour l'alectinib et de 2,84 pour le crizotinib. Le coût total projeté du traitement sur la durée de vie du modèle était de 246 022 € pour l'alectinib et de 195 486 € pour le crizotinib. Ce surcoût était principalement imputable aux coûts d'acquisition du traitement et à la gestion avant progression. L'alectinib était associé à une baisse des coûts liés aux métastases cérébrales et à la prise en charge post-progression. Le surcoût par année de vie gagnée était de 115 334 € / an et le rapport coût-efficacité différentiel de 90 232 € / QALY.

Citation: Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S (2020) Rapport coût-efficacité de l'alectinib par rapport au crizotinib pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé de première ligne en France. PLoS ONE 15 (1): e0226196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196>

Editeur: Kevin Lu, University of South Carolina College of Pharmacy, ÉTATS-UNIS

Reçu: 14 mai 2019; **Accepté:** 20 novembre 2019; **Publié:** 16 janvier 2020

Copyright: © 2020 Sivignon et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

Disponibilité des données: Les données d'entrée sont toutes fournies dans les Méthodes et sont dérivées des références publiées 13, 16, 17, 20, 26, 27, 28 et des tableaux 1, 2 et 3, ainsi que des fichiers d'information à l'appui. Les hypothèses mathématiques sont également fournies dans le manuscrit.

Financement: L'étude a été entièrement financée par Roche, qui a initié l'étude dans le cadre de ses obligations envers les autorités sanitaires françaises pour déterminer les conditions de commercialisation de l'alectinib en France. Le bailleur de fonds a confié la réalisation de l'étude à HEVA HEOR, une société spécialisée dans la recherche en économie de la santé. Un membre du personnel du bailleur de fonds, en collaboration avec le personnel de HEVA HEOR, a conçu l'analyse coût-efficacité. L'analyse a utilisé uniquement des données accessibles au public et aucune donnée n'a été collectée spécifiquement aux fins de cette étude. Le bailleur de fonds n'avait aucune analyse des données de rôle, qui ont été effectuées par HEVA HEOR. Le bailleur de fonds a participé à la décision de publier les résultats et a financé le soutien à la rédaction médicale pour la préparation de ce manuscrit. En outre, le bailleur de fonds a fourni un soutien sous forme de salaire à l'un des auteurs [BT]. Les rôles spécifiques de ces auteurs sont articulés dans la section «contributions des auteurs».

Intérêts concurrents: Cette étude a été financée par Roche, une société qui commercialise des produits pharmaceutiques, dont l'alectinib (objet de cette étude), utilisés dans le traitement du cancer du poumon. BT est un employé de Roche, le bailleur de fonds de l'étude et a participé à la conception de l'étude, à l'interprétation des résultats et à la décision de publier les résultats. MS, RM et SR sont des employés de HEVA HEOR, une société spécialisée dans la recherche en économie de la santé, qui a reçu un financement de Roche pour la conduite de l'étude. MS, RM et SR ont participé à la conception de l'étude et à l'interprétation des résultats. En outre, MS et RM ont effectué l'analyse des données et mis en œuvre le modèle. Tous les auteurs ont contribué à la préparation du manuscrit.

introduction

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer en Europe [1], avec un taux de survie estimé à cinq ans ≤ 20% [2]. En France, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme, avec environ 45 000 cas incidents et 30 500 décès liés au cancer du poumon en 2015 [2]. Le pronostic est généralement mauvais quel que soit le type histologique de cancer du poumon et la réponse à la chimiothérapie a toujours été limitée.

Cependant, la découverte des empreintes moléculaires dans certaines formes de cancer du poumon a conduit au développement de thérapies ciblées qui offrent la promesse d'une plus grande efficacité chez les patients qui développent des cancers porteurs de ces empreintes [3]. En particulier, des inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), tels que le géfitinib et l'erlotinib, ou des lymphomes kinases anaplasiques (ALK), tels que le crizotinib et l'alectinib, ont été développés. Des mutations

du gène Erb-1 codant pour l'EGFR sont présentes chez 10 à 20% des patients développant un cancer du poumon épidermoïde et des réarrangements du gène ALK sont présents chez environ 3,2% des patients développant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) [3 , 4].

Le crizotinib, premier inhibiteur de l'ALK à être introduit dans le traitement du cancer du poumon en 2011, est rapidement devenu la référence absolue pour ce type de cancer [5 , 6]. Cependant, son efficacité à long terme est compromise par le développement de la résistance et la progression de la maladie du système nerveux central (SNC) [7]. L'alectinib est un inhibiteur de l'ALK administré par voie orale qui s'est avéré efficace dans le traitement de l'ALK + NSCLC [8]. Comme cette molécule est lipophile et n'est pas un substrat de la p-glycoprotéine, elle pénètre efficacement dans le SNC et peut empêcher la croissance ou l'apparition de métastases cérébrales [9]. Ceci est particulièrement important dans le cancer du poumon, où le cerveau est le site de métastases le plus fréquent [10] et où le développement de métastases cérébrales aggraverait le fardeau du cancer du poumon et compromettrait la survie [11]. Il s'agit d'un facteur de différenciation important pour l'alectinib par rapport aux autres options de traitement pour ALK + NSCLC [12]. Il a été démontré que le traitement de première intention du CPNPC avec l'alectinib était associé à une survie sans progression plus longue et à une toxicité plus faible que le crizotinib et à une activité contre la maladie métastatique du SNC [13 , 14].

Peu de données sont actuellement disponibles sur les coûts et les utilités associés à l'utilisation de l'alectinib par rapport aux traitements alternatifs [13]. En outre, chaque pays dispose de différents systèmes pour la fourniture et le financement des soins de santé en oncologie, ce qui nécessite une évaluation des avantages relatifs des différentes stratégies de traitement à mettre en œuvre sur une base spécifique au pays. Dans ce contexte, les autorités sanitaires françaises ont demandé une évaluation coût-efficacité du traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé de première ligne par alectinib par rapport au crizotinib dans le contexte français.

Méthodes et matériels

Il s'agissait d'une analyse coût-efficacité de l'utilisation de l'alectinib dans le traitement de l'ALK + NSCLC dans le contexte français par rapport à un traitement de référence par le crizotinib. L'analyse a été demandée par la *Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique* (CEESP) des autorités sanitaires françaises au titulaire de l'AMM d'alectinib (Roche) dans le cadre du processus d'autorisation de l'alectinib en France. Le protocole d'analyse a été conçu par le titulaire de l'AMM et soumis au CEEPS pour commentaires avant sa mise en œuvre. 81-88

Étudier le design

Les résultats et les coûts ont été simulés dans un modèle de survie partitionné. L'analyse a évalué les coûts directs de production et a été réalisée dans une perspective collective, en tenant compte des coûts supportés par l'assurance maladie nationale (NHI), des coûts supportés par l'assurance maladie privée complémentaire et des coûts supportés par le patient. La durée de l'analyse était de dix ans.

Description du modèle

Le modèle est un modèle de survie partitionné, composé de trois états de santé distincts, à savoir la survie sans progression (SSP), la survie après progression (PPS) et la mort. La transition d'un état à l'autre (de la PFS à la PPS ou à la mort et de la PPS à la mort) était unidirectionnelle et irréversible. Au début du modèle, tous les patients étaient en état de santé PFS. Le temps dans chaque état de santé a été estimé en utilisant des méthodes de survie de partition comme l'aire sous les courbes de survie. La durée du cycle était d'une semaine et l'horizon temporel du modèle était de dix ans, en partant de l'hypothèse qu'étant donné le taux de mortalité chez ces patients, une période de dix ans permettrait ainsi de déterminer globalement tous les bénéfices et coûts liés aux deux traitements. par rapport. Un taux d'actualisation de 4% a été appliqué et des ajustements ont été effectués pour les demi-cycles.

L'incidence des événements indésirables (EI) et la survenue de métastases cérébrales (BM) ont été considérées comme des événements intercourants et intégrées dans le modèle de détermination des coûts. Les coûts et désutilités ont été appliqués pour les AE et les coûts uniquement pour BM.

Entrées du modèle

Population d'analyse.

La population d'analyse modélisée correspond aux patients atteints d'ALK + NSCLC nécessitant un traitement de première intention inclus dans l'essai clinique randomisé de phase III ALEX [13]. Le profil des patients inclus dans cet essai est considéré comme comparable à celui de tous les patients atteints d'ALK + NSCLC en France [15]. Les patients entrent dans le modèle à l'âge de 55 ans.

Voies de traitement.

Les brevets à l'état PPS pourraient passer à un traitement de deuxième ou troisième ligne. La durée moyenne de l'alectinib de première ligne a été fixée à 32,6 mois et la durée moyenne du crizotinib de première ligne à 16,7 mois, valeurs observées dans l'essai ALEX [13]. Pour les patients qui ont progressé, le traitement a été considéré comme modifié. Dans le scénario de base, le traitement de deuxième intention était dans chaque cas un autre inhibiteur de l'ALK. Pour les patients traités par alectinib en première ligne, le traitement de deuxième ligne était le céritinib dans tous les cas. Pour les patients traités par crizotinib en première intention, le traitement de deuxième intention était l'alectinib dans 80% des cas et le céritinib dans 20%. La durée moyenne du traitement de deuxième intention a été fixée à 50,1 semaines, quelle que soit la nature du traitement. Cette valeur correspond aux valeurs moyennes de la durée de la SSP rapportées dans les essais cliniques évaluant l'utilisation de l'alectinib [16], du crizotinib [17] et du céritinib [17]. Le traitement de troisième intention était considéré comme suivi de la fin du traitement de deuxième intention jusqu'au décès du patient (ou jusqu'à la fin de la période de modélisation de dix ans). Le traitement de troisième intention était le pémétréxed et le cisplatine dans tous les cas.

Apports cliniques.

Les principaux intrants cliniques pour le modèle ont été dérivés de l'essai ALEX [13] et les résultats de cet essai utilisés dans la construction du modèle sont énumérés dans le [tableau 1](#).

Variable	Alectinib	Crizotinib
Overall survival rate at study end (% [95% CI])	77% (n = 117)	73.5% (n = 113)
Progression-free survival (median [95% CI]; months)	25.7 [19.9–38]	10.4 [7.7–14.6]
Assessed by IRC		
Treatment duration (median [range]; months)	18.6 [0.5–29.0]	17.6 [0.3–27.0]
Cumulative incidence of brain metastases (% [95% CI])	9.4% [5.4–14.7]	41.4% [33.2–49.4]
Overall incidence of adverse events		
Acute kidney failure	2.0%	0.0%
Aspartate aminotransferase elevation	3.9%	13.9%
Anaemia	2.0%	0.0%
Alanine aminotransferase elevation	5.3%	9.3%
Bilirubinemia increased	2.0%	0.0%
Diarrhoea	0.0%	2.0%
QT interval prolongation	0.0%	3.2%
Nausea	0.0%	2.0%
Neutropenia	0.0%	2.6%
Infections	1.3%	2.0%
Vomiting	0.0%	2.0%

CI: confidence interval; NE: not estimable.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t001>

Tableau 1. Résultats de l'essai ALEX utilisé pour définir les données cliniques du modèle.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t001>

Pour la SG et la SSP sur la période correspondant à la durée de l'essai ALEX, les aires sous la courbe (AUC) des fonctions de Kaplan-Meier observées dans l'essai pour l'alectinib et le crizotinib ont été appliquées dans le modèle. La proportion de patients dans l'état PPS à chaque intervalle de temps a été déterminée par soustraction de l'ASC pour la SSP de l'ASC pour la SG.

Au-delà de la durée de l'essai, les données ont été extrapolées selon la méthode recommandée par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [18], en l'absence de recommandation française. Dans un premier temps, l'hypothèse du hasard proportionnel a été évaluée par transformation log-cumulative. Étant donné que cette hypothèse n'a pas été confirmée, différentes fonctions mathématiques ont été testées pour la qualité de l'ajustement aux données de survie dans l'essai ALEX en utilisant des critères d'information Akaike et bayésiens afin de sélectionner la fonction la plus appropriée pour chaque mesure de résultat. Pour la SSP et la durée totale du traitement, des fonctions exponentielles ont été choisies pour les extrapolations à long terme d'alectinib et de crizotinib. Pour le crizotinib OS, une fonction gamma a été choisie car elle correspondait étroitement aux données réelles de survie à cinq ans observées dans l'essai clinique PROFILE 1014 [19], qui est la meilleure source actuelle de données sur la pratique réelle avec l'utilisation des inhibiteurs d'ALK dans la pratique clinique réelle. Pour l'alectinib OS, au-delà de la durée de l'essai ALEX, les probabilités de transition ont été directement rapportées à partir de l'extrapolation du crizotinib OS Gamma afin de supposer l'absence d'efficacité supplémentaire de l'alectinib par rapport au crizotinib au-delà de la durée de l'essai ALEX.

En ce qui concerne la BM, on a supposé pour le premier cycle du modèle que 25% des patients auraient déjà une BM, puisque entre 15% et 35% des patients atteints d'un cancer du poumon ont une BM au moment du diagnostic [20]. L'incidence précoce de la BM sur la durée de vie du modèle a été tirée de l'essai ALEX [13] et l'incidence ultérieure extrapolée en utilisant une fonction exponentielle pour l'alectinib et le crizotinib.

Seuls les EI classés comme de sévérité de grade III ou IV et rapportés chez > 2% des patients dans ou dans l'autre des deux groupes de traitement de l'essai ALEX ont été pris en compte. La survenue de ces EI était supposée linéaire et le taux déterminé comme le taux d'incidence total dans les essais ALEX divisé par la durée moyenne du traitement. Ces taux ont été transformés pour obtenir des probabilités hebdomadaires, appliquées à chaque cycle. Pour modéliser tous les EI de grade III ou IV de l'essai ALEX, une pondération des fréquences d'incidence des EI identifiés a été appliquée.

Entrées utilitaires.

L'évolution de la qualité de vie sur la durée de vie du modèle a été prise en compte comme des années de vie ajustées sur la qualité de vie, déterminées comme le produit du temps passé dans chaque état de santé et de la qualité de vie associée à chaque état de santé exprimée en mesure d'utilité. La mesure d'utilité peut prendre une valeur comprise entre 1 (santé parfaite) et 0 décès. Les valeurs d'utilité des différents états de santé chez les patients atteints de CPNPC ont été obtenues à l'aide du questionnaire à cinq dimensions EuroQoL à trois niveaux (EQ-5D-3L) (Fondation pour la recherche EuroQol) [21] avec l'application des tarifs français [22]. Données d'une étude publiée antérieurement [23] ont été utilisées pour attribuer une valeur d'utilité à la PPS pendant le traitement de troisième ligne et les données EQ-5D-3L collectées directement dans l'essai ALEX (données non publiées) ont été utilisées pour la PFS et la PPS pendant le traitement de deuxième ligne. Les valeurs d'utilité appliquées à chaque état de santé sont présentées dans le [tableau 2](#).

Variable	Base case	Lower limit	Upper limit	Justification
Age	57 years	40-80 years	40-80 years	1, 20%
Utility in PFS	0.80	0.60	0.60	199, 12
Utility progression-free	0.70	0.70	0.70	199, 12
Utility progression-free	0.70	0.60	0.60	199, 12
Person without BM event	7%	0%	0%	Probability of range [20]
Discount rate	4%	1.5%	4%	Range used in EU countries
Administration cost (administration)	€ 400	€ 100	€ 100	1, 20%
Monitoring cost for alectinib	€ 17.75	€ 10.00	€ 10.00	1, 20%
Monitoring cost for crizotinib	€ 23.75	€ 10.00	€ 10.00	1, 20%
Monitoring cost for PFS	€ 23.00	€ 10.00	€ 10.00	1, 20%
Monitoring cost for OS	€ 23.00	€ 10.00	€ 10.00	1, 20%
Treatment duration PFS	€ 20.00	€ 10.00	€ 20.00	1, 20%
Treatment duration OS	€ 20.00	€ 10.00	€ 20.00	1, 20%
Management cost for OS alectinib	€ 10.00	€ 5.75	€ 10.00	1, 20%
Management cost for OS crizotinib	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	1, 20%
Management cost for BM crizotinib	€ 114.00	€ 91.44	€ 137.00	1, 20%

All adverse events, BM: brain metastases; CI: confidence intervals; EU: European Union; PFS: post-progression; PPS: post-progression survival.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t002>

Tableau 2. Variables évaluées dans l'analyse de sensibilité déterministe.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t002>

Ces utilités ont été ajustées par incréments de désutilité associés à la survenue d'événements indésirables ([tableau 3](#)). Lorsqu'elles étaient disponibles, les données publiées [24 , 25] ont été utilisées pour attribuer ces désutilités. Si aucune information n'était disponible, la valeur moyenne des incréments de désutilité publiés était attribuée. Aucun ajustement de désutilité n'a été effectué pour la présence de BM, car aucune information n'est disponible sur l'impact de la BM sur la qualité de vie mesurée avec l'EQ-5D-3L.

Adverse event	Incremental disability	Source
Acute renal failure	-0.061	Moore (incremental, original)
Altered mental status/delirium	-0.061	Moore (incremental, original)
Anemia	-0.071	Moore et al. [12]
Asymptomatic thrombocytopenia	-0.061	Moore (incremental, original)
Chills/rigors	-0.047	Radner et al. [12]
Constipation	-0.061	Moore (incremental, original)
Diarrhea (≥ grade 2 or grade 3)	-0.047	Radner et al. [12]
Headache	-0.061	Moore (incremental, original)
Neutropenia	-0.061	Radner et al. [12]
QT interval increase	-0.061	Moore (incremental, original)
Typhoid	-0.061	Radner et al. [12]

Tableau 3. Désutilités attribuées aux événements indésirables.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t003>

Coûts des intrants.

Tous les coûts ont été exprimés en euros 2017. Les coûts d'achat des médicaments étaient basés sur le prix de détail recommandé (et les frais de préparation) et sont indiqués dans le [tableau 2](#). Les coûts d'administration intraveineuse de pémétréxed et de cisplatine correspondaient au coût d'hospitalisation de jour pour chimiothérapie selon les coûts de production basés sur l'étude nationale des coûts (ENCC) ([tableau 2](#)). Les détails sur les coûts unitaires et les schémas d'administration utilisés pour calculer ces coûts de traitement sont fournis dans le [tableau S1](#) en ligne. Les coûts de suivi ont été attribués sur la base du suivi recommandé dans les informations de prescription pour chaque traitement et en utilisant les tarifs de la sécurité sociale. Les détails sur la fréquence de la surveillance et les coûts attribués sont fournis dans le [tableau 2](#).

Concernant le suivi en médecine communautaire, il n'y a pas de consensus sur le programme de suivi optimal des patients atteints de CPNPC dans les guides de pratique français actuels [6]. L'avis du comité scientifique propose un suivi hypothétiquement standard en termes de fréquence des consultations, d'actes médicaux et de tests biologiques. Les coûts unitaires des consultations ont été déterminés à partir des données collectées par l'INSA sur le nombre total de consultations par spécialité médicale en 2014 et le total des honoraires payés à l'ensemble des médecins en France pour ces consultations. Les coûts unitaires des actes médicaux et des tests biologiques ont été déterminés à partir des tarifs NHI et sont présentés dans le [tableau S2](#).

Le coût de la gestion de la BM a été identifié à partir d'une analyse récente des coûts hospitaliers, qui a déterminé le coût d'hospitalisation supplémentaire associé à la BM chez les patients traités pour un CPNPC [26]. Cela couvrait toutes les visites ambulatoires ou résidentielles à l'hôpital pour un CPNPC. Les coûts ont été imputés à partir des tarifs nationaux français des actes médicaux applicables en France de 2013 à 2015, actualisés en euros 2017. Le tarif standard national était appliqué à chaque hospitalisation sur la base du code DRG attribué dans la base de données des hospitalisations en France. Ces tarifs standard comprennent les procédures médicales et connexes, les soins infirmiers, les traitements (à l'exception des médicaments coûteux spécifiques), la nourriture et l'hébergement, et les coûts d'investissement pour les patients hospitalisés. Le coût supplémentaire était de 461 € / mois. A ce coût s'ajoute le coût de la consultation des neuro-oncologues communautaires. Sur la base d'avis du comité scientifique, un taux de consultation de 28% des patients (15% des patients en 1^{ère} ligne de traitement; 30% en 2^{ème} et 40% au cours de la troisième ligne) la consultation toutes les dix semaines a été retenue. La consultation a été chiffrée sur la base des tarifs nationaux français à 35,35 €. Un coût communautaire mensuel moyen de 4,31 € a ainsi été ajouté au coût d'hospitalisation pour générer un surcoût total de 495,31 € imputable à BM.

Le coût de prise en charge des EI de grade III / IV a été déterminé à partir de rapports publiés sur ces coûts dans le contexte français, l'un chez les patients atteints de CPNPC avancé traités en première intention [27] et le second chez les patients atteints de mélanome métastatique [28]. Les coûts couverts comprenaient les hospitalisations, les consultations, les traitements et les tests de laboratoire et ont été évalués du point de vue de l'INSA. L'étude sur le mélanome couvrait à la fois les coûts hospitaliers et les coûts communautaires, tandis que l'étude avancée sur le NSCLC ne couvrait que les coûts hospitaliers. Pour les EI non couverts dans ces deux publications, le coût d'hospitalisation appliqué a retenu les coûts de production basés sur l'étude nationale des coûts (ENCC) [29] a été utilisé. L'étude avancée NSCLC a fourni la proportion de patients hospitalisés pour chaque EI. Pour les EI non décrits dans cette publication, il a été supposé que 25% des patients présentant des EI d'intérêt seraient hospitalisés, il s'agit du taux d'hospitalisation moyen dans l'étude NSCLC avancée [27], à l'exception de l'insuffisance rénale aiguë, pour laquelle il a été supposé que tous les patients nécessiteraient une hospitalisation. Ces coûts unitaires ont été mis à jour en euros 2017, et un coût de transport de 79,95 € pour la visite de retour à l'hôpital a été ajouté. Les coûts utilisés dans le modèle pour chaque AE sont fournis dans le [tableau S3](#).

Selon les prix de liste officiels de l'alectinib et du crizotinib, les coûts mensuels d'acquisition étaient respectivement de 4 993,63 € et 4 473,07 € pour l'alectinib et le crizotinib.

Sorties du modèle

Le résultat a été modélisé en fonction des années de vie gagnées et des années de vie sans progression. À partir de ces informations, les QALY pourraient être calculées en appliquant les valeurs d'utilité appropriées. Les coûts encourus sur la durée de vie du modèle ont été consolidés par type de dépense et globalement. Le rapport coût-efficacité a été déterminé comme l'ICER exprimé en coût par QALY gagnée.

Analyse de sensibilité

Deux formes d'analyse de sensibilité ont été réalisées, à savoir une approche déterministe et une approche probabiliste. Dans l'approche déterministe, les données d'entrée clés du modèle variaient dans une fourchette correspondant aux valeurs extrêmes rapportées dans la publication source. Si ceux-ci n'étaient pas disponibles ou n'étaient pas pertinents (par exemple le coût de l'administration de la chimiothérapie), une fourchette arbitraire de ± 20% était appliquée. Les variables utilisées dans l'analyse de sensibilité déterministe et la plage de valeurs appliquées sont énumérées dans le [tableau 2](#). Les coûts d'acquisition des traitements n'ont pas été inclus dans les analyses de sensibilité car les deux traitements ont un prix de liste officiel récent.

L'analyse de sensibilité probabiliste a évalué l'incertitude de la valeur de certaines des variables d'entrée en fonction de leurs distributions ([tableau 4](#)). Des simulations de Monte Carlo ont été effectuées avec 1000 itérations et les résultats ont été exprimés sous forme de courbe d'acceptabilité coût-efficacité.

Variable	Distribution	Distribution parameters
Health state utilities	Gamma	Mean and standard deviation
Coinc	Log normal	Mean and standard deviation
Treatment administration		
Treatment monitoring		
Management of brain metastases		
Progression free survival	Multi-state normal	Chickley decomposition
Overall survival	Multi-state normal	Chickley decomposition
Treatment duration	Multi-state normal	Chickley decomposition

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t004>

Tableau 4. Variables évaluées dans l'analyse de sensibilité probabiliste.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t004>

Enfin, une analyse de sensibilité de scénario a été réalisée dans laquelle la voie de traitement était plus représentative de refléter la pratique réelle selon le comité scientifique de l'étude. Pour les patients de la cohorte d'alectinib de première intention, le traitement de deuxième intention était le céritinib dans 50% de la cohorte et le pémétréxed associé au cisplatine dans 50%. Dans la cohorte crizotinib de première intention, le traitement de deuxième intention était le céritinib dans 20% des cas et l'alectinib dans 80% des cas. Le traitement de troisième intention était le pémétréxed associé au cisplatine chez tous les patients des deux groupes.

Résultats

Résultats cliniques

La progression des patients à travers les trois états de santé est illustrée dans le [tableau 5](#). La probabilité d'être dans l'état de santé de la SSP est restée plus élevée plus longtemps avec l'alectinib qu'avec le crizotinib. La survie globale moyenne projetée était de 4,62 ans pour l'alectinib et de 4,18 ans pour le crizotinib. La SSP moyenne projetée était de 30,30 mois pour l'alectinib et de 16,13 mois pour le crizotinib.

	Crizotinib			Alectinib		
	PPS	Death	PPS	Death	PPS	Death
Year 1	48.32%	26.39%	47.05%	46.53%	47.76%	47.71%
Year 2	22.28%	41.72%	34.67%	39.83%	33.13%	27.68%
Year 3	11.66%	42.59%	45.73%	32.27%	27.54%	37.11%
Year 4	5.76%	46.26%	33.13%	24.89%	24.64%	46.47%
Year 5	2.83%	37.44%	38.71%	17.49%	28.49%	33.12%
Year 6	1.39%	31.17%	44.49%	12.44%	23.71%	34.61%
Year 7	0.69%	11.08%	48.24%	8.87%	27.98%	43.20%
Year 8	0.34%	26.44%	71.12%	6.23%	26.49%	44.77%
Year 9	0.17%	21.94%	72.89%	4.52%	23.83%	49.13%
Year 10	0.08%	13.64%	78.08%	3.13%	24.39%	72.28%

PPS: progression free survival; PPS: post progression survival.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t005>

Tableau 5. Parcours des patients à travers les états de santé du modèle (horizon de 10 ans).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t005>

Années de vie ajustées sur la qualité

Le nombre total d'années de vie ajustées selon la qualité projetées pour l'alectinib était de 3,40, contre 2,84 pour le crizotinib, soit une augmentation de 20%. Cet avantage global a été expliqué par un doublement des années de vie ajustées sur la qualité dans l'état de santé de la SSP ([Fig.1](#)).

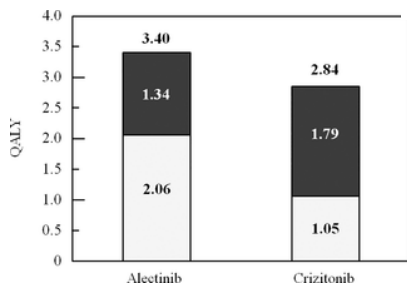


Fig 1. Années de vie ajustées en fonction de la qualité par état de santé.
 Colonnes lumineuses: survie sans progression; colonnes sombres: post-progression.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.g001>

Résultats des coûts

Le coût total projeté du traitement sur la durée de vie de dix ans du modèle était de 246 022 € pour l'alectinib et de 195 486 € pour le crizotinib, soit une différence de 50 535 €. La majorité de ce surcoût était lié aux coûts d'acquisition et de gestion du traitement pendant l'état de santé de la SSP ([tableau 6](#)). En revanche, l'alectinib était associé à des coûts plus faibles liés aux métastases cérébrales et à la prise en charge pendant l'état de santé PPS.

	Alectinib	Crizotinib	Difference
Treatment acquisition costs	€ 146,350	€ 72,840	€ 73,510
Treatment administration and monitoring costs	€ 4,400	€ 2,200	€ 2,200
Adverse event management costs	€ 1,300	€ 1,300	€ 0.00
Management during progression free survival	€ 1,100	€ 1,000	€ 1,000
Management during post progression survival	€ 11,000	€ 10,000	€ 1,000
Costs associated with brain metastases	€ 12,270	€ 11,510	€ 760
TOTAL	€ 186,020	€ 135,486	€ 50,535

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t006>

Tableau 6. Coûts totaux - scénario de référence.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.t006>

Rentabilité

Le surcoût par année de vie gagnée était de 115 334 € / an et l'ICER par QALY gagnée était de 90 232 € / QALY.

Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés sous la forme d'un graphique de tornade sur la [figure 2](#). Les variables qui ont eu le plus d'impact sur l'ICER étaient les coûts d'acquisition de l'alectinib et du crizotinib. La variation de l'un quelconque des autres paramètres a conduit à des modifications de l'ICER qui sont restées dans la fourchette de 79 000 à 95 500 € / QALY, correspondant à une variation de <15%.

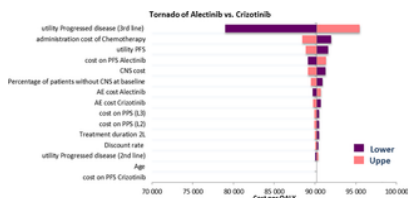


Fig 2. Analyse de sensibilité déterministe.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.g002>

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, l'ICER médian obtenu grâce à 1000 simulations de Monte Carlo était de 116 831 € / QALY ([Fig 3](#)). La courbe d'acceptabilité coût-efficacité est présentée à la [figure 4](#). L'alectinib serait rentable dans 50% des cas à un seuil de consentement à payer de 110 000 € et dans 70% des cas à un seuil de consentement à payer de 162 000 €.

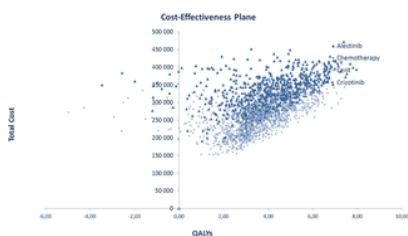


Fig 3. Analyse de sensibilité aux probabilités.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.g003>

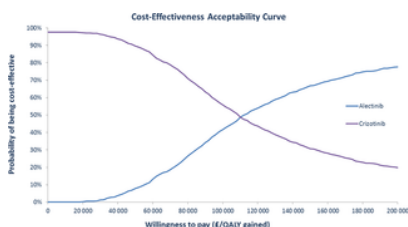


Fig 4. Courbe d'acceptabilité coût-efficacité.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.g004>

L'analyse de sensibilité du scénario a modélisé le scénario dans lequel les patients prenant de l'alectinib en première intention pouvaient passer au pémétréxed et au cisplatine en deuxième ligne. Dans ce cas, l'ICER a été réduit à 43 466 € / QALY.

Discussion

Cette étude de modélisation a été réalisée pour déterminer le rapport coût-efficacité de l'alectinib pour le traitement de première intention de l'ALK + NSCLC en milieu français dans une perspective collective. Le traitement par alectinib a entraîné une durée moyenne projetée de la SG (4,6 ans contre 4,2 ans) et une SSP moyenne (30 contre 15 mois) par rapport au crizotinib. Cette différence s'est traduite par des QALY de 3,40 pour l'alectinib contre 2,84 pour le crizotinib. Les coûts totaux étaient de 246 022 € pour l'alectinib et de 195 486 € pour le crizotinib et l'ICER pour le crizotinib était de 90 232 € / QALY.

L'analyse coût-efficacité était basée sur les lignes directrices recommandées par les autorités sanitaires françaises [30] et des données pertinentes pour le contexte français ont été utilisées lorsqu'elles étaient disponibles. En particulier, une attention particulière a été portée pour inclure dans le modèle autant de variables possibles qui pourraient influencer sur les résultats cliniques et le coût et pour explorer le poids de ces variables dans l'analyse de sensibilité. Bien que la plupart des variables d'entrée puissent être documentées à partir de sources pertinentes, les informations sur les soins communautaires et sur les voies de traitement suivies par les patients débutant un traitement de première intention avec des inhibiteurs d'ALK n'étaient pas disponibles et ces variables ont été jugées par le comité scientifique. Les principales données cliniques ont été tirées de l'essai ALEX [13] et les mesures de sortie dépendent donc de manière critique de la fiabilité des données ALEX. Cependant, les résultats de ce dernier essai sont cohérents avec ceux d'une étude similaire réalisée au Japon (J-ALEX) [14].

Lorsque des choix ont dû être faits pour les intrants dans le modèle de référence, des options prudentes ont été prises afin de minimiser les biais. Ce fut notamment le cas pour l'extrapolation des courbes de PFS au-delà de l'horizon de l'essai ALEX (choix d'une fonction exponentielle pour l'alectinib), la définition de la voie de traitement pour le traitement de deuxième et troisième ligne (choix d'un deuxième inhibiteur de l'ALK en deuxième ligne pour tous les patients), la décision de ne pas tenir compte de l'efficacité différentielle de la SG entre les traitements au-delà de la fin de la période d'observation de l'essai ALEX, la décision de ne pas ajuster les valeurs d'utilité pour la désutilité liée à l'ajustement des métastases cérébrales et la décision de ne pas inclure les frais de soins palliatifs ou l'immunothérapie coûteuse comme thérapie de dernière chance. Pour l'extrapolation d'OS [19]. Dans notre modèle, la SG à long terme avec l'alectinib a été supposée équivalente à celle du crizotinib, suivant l'approche conservatrice recommandée par NICE [18], et la même extrapolation a été utilisée pour les deux agents. Seuls les événements indésirables de gravité de grade III ou IV ont été considérés, car ils devraient générer les coûts les plus importants. Cependant, il est possible que certains événements indésirables de gravité de grade II soient cliniquement pertinents et affectent l'hospitalisation, les taux de morbidité et les coûts. Par exemple, la diarrhée persistante de grade 2 est une raison très fréquente d'hospitalisation. Ne pas inclure de tels événements peut affecter les résultats du modèle si leur incidence est élevée et diffère considérablement entre les deux voies de traitement modélisées.

Une spécificité de la présente étude de modélisation était d'inclure l'impact sur les résultats cliniques et financiers de la survenue ou de la progression des métastases cérébrales en utilisant les données de l'étude ALEX [13] pour modéliser l'évolution des métastases cérébrales au fil du temps et les données d'une base de données hospitalière récente analysée [26] pour modéliser les coûts. Ceci est particulièrement pertinent étant donné que la prise en charge de ces métastases dans le CPNPC est un besoin médical majeur non satisfait [11], où l'alectinib peut apporter un bénéfice clinique important [12]. L'étude de modélisation indique que l'utilisation de l'alectinib en traitement de première intention peut entraîner des économies de coûts significatives par rapport au crizotinib dans le contexte du système de santé français. De plus, il est possible que le coût des métastases cérébrales incluses dans le modèle soit sous-estimé, car, comme indiqué dans la publication source [26], seuls les frais d'hospitalisation et de consultation par un neuro-oncologue sont pris en compte et les frais engagés dans la communauté ou dans les maisons de retraite, qui peuvent être considérables [31], ne sont pas pris en compte.

Le comparateur utilisé dans cette étude était le crizotinib, à l'époque le seul inhibiteur ALK + approuvé pour le traitement de première intention des ALK + NSCLC avancés en France et le traitement de première ligne recommandé pour cette forme de cancer du poumon dans les recommandations européennes [5]. Depuis le lancement de la présente étude, le cériitinib a également été homologué pour le traitement de première intention de l'ALK + NSCLC avancé (décembre 2017). Cependant, aucun essai clinique randomisé n'a été réalisé comparant directement le cériitinib et l'alectinib qui pourraient être utilisés comme base pour une étude de modélisation du rapport coût-efficacité relatif de ces deux agents.

La principale source de surcoût associé au traitement de première intention par l'alectinib par rapport au crizotinib était liée aux coûts d'acquisition du traitement dans le secteur public français. Ce surcoût n'est pas dû à une différence de prix entre les deux inhibiteurs de l'ALK, en effet le crizotinib est légèrement moins cher que l'alectinib. Les différences sont dues au fait que les patients traités par alectinib en première intention restent sous traitement par inhibiteur de l'ALK de première et deuxième ligne plus longtemps avant de passer à une chimiothérapie de troisième ligne (pémétréxed et cisplatine) qui est nettement moins chère. Le coût d'acquisition du traitement dépend donc de manière critique de la voie de traitement à travers les différentes lignes de traitement. Dans l'analyse de sensibilité du scénario, dans laquelle une proportion de patients traités par alectinib passerait en chimiothérapie en deuxième intention, considéré comme représentant plus fidèlement la pratique clinique du monde réel, l'ICER a considérablement diminué. Dans le même ordre d'idées, l'analyse de sensibilité déterministe a indiqué que les coûts d'acquisition des inhibiteurs d'ALK étaient les principales variables affectant la précision de l'estimation ICER.

Les résultats obtenus ici pour le milieu de santé français peuvent être comparés à ceux d'une étude coût-efficacité comparant l'alectinib au crizotinib dans le contexte américain. Cette évaluation diffère de la présente en ce qu'elle utilise un modèle de Markov plutôt qu'un modèle de survie de partition, et l'extrapolation pour le crizotinib et l'alectinib OS a été modélisée sur des fonctions exponentielles indépendantes, ce qui était une approche plus optimiste pour l'alectinib que celle utilisée dans le modèle actuel. Cependant, dans les deux modèles, les données cliniques sous traitement par inhibiteur de l'ALK de l'essai ALEX. Bien que la comparaison entre différents modèles doive être faite avec prudence, les résultats cliniques étaient un peu plus favorables que dans le modèle actuel, les coûts étaient similaires et l'ICER / QALY était plus faible. Une étude coût-efficacité a également été réalisée dans le contexte grec [32], qui rapportait un ICER plus élevé, principalement en raison d'un coût d'acquisition considérablement plus faible du crizotinib.

Une évaluation des technologies de la santé de l'alectinib a récemment été réalisée par le NICE [33], qui comprenait une évaluation coût-efficacité basée sur une étude de modélisation réalisée par le fabricant. Cela a utilisé un modèle de survie de partition similaire à celui-ci, bien qu'il diffère par la présence de quatre états de santé (PPS, PPS avec progression cérébrale, PPS sans progression cérébrale ni mort), et comme l'étude coût-efficacité américaine, modélisée à long terme OS utilisant une fonction exponentielle. Le comité NICE a conclu que l'alectinib était rentable dans son indication approuvée. Le modèle français actuel diffère des modèles américains et anglais précédents en ce que, compte tenu de l'incertitude concernant le bénéfice à long terme, aucune efficacité différentielle n'a été supposée au-delà de la période d'observation de 29 mois de l'essai ALEX.

Contrairement, par exemple, au NICE en Angleterre et au Pays de Galles, le Comité d'évaluation économique et de santé publique en France n'applique pas de seuil explicite de consentement à payer pour évaluer la rentabilité des nouveaux médicaments, et cela est jugé au cas par cas. Par exemple, les récentes approbations de traitements en oncologie ont concerné des traitements par ICER allant de 26 088 € / QALY (enzalutamide) à 266 219 € / QALY (palbociclib). Dans le cas spécifique du CPNPC, l'ICER du nivolumab a été estimé à 140 106 € / QALY pour le traitement de deuxième intention du CPNPC épidermoïde et à 145 405 € / QALY pour le traitement de deuxième ligne du CPNPC non épidermoïde [34, 35]. Dans sa récente évaluation de l'alectinib, l'autorité sanitaire française a déclaré qu'au vu de l'efficacité et de la sécurité supérieures de l'alectinib par rapport au crizotinib démontrées dans l'essai ALEX, l'alectinib devrait être le traitement de choix dans le traitement de première ligne du cancer du poumon ALK + [36].

En conclusion, cette étude coût-efficacité indique que le traitement de première intention de l'ALK + NSCLC avec l'alectinib fournit des résultats cliniques supérieurs au crizotinib et est rentable pour le système de santé français. Le coût plus élevé de l'alectinib est principalement attribuable au temps prolongé que les patients passent sans progression avant d'être placés sous chimiothérapie standard. Le modèle utilisé illustre l'intérêt d'inclure des résultats spécifiques au traitement, dans ce cas l'évolution de la maladie du SNC, dans les évaluations coût-efficacité afin de saisir les coûts et les utilités qui différencient les options de traitement alternatives.

Renseignements à l'appui

Tableau S1. Détermination des coûts de traitement.

^a y compris les éventuels frais d'accouchement en pharmacie (1,02 € pour les pharmacies d'officine: alectinib, crizotinib et cériatinib).

^b On a supposé que chaque patient irait à l'hôpital et en reviendrait dans un véhicule médicalisé dont les frais sont remboursés par la sécurité sociale. La Cour des comptes française a indiqué que 50,1 millions de ces transports avaient été remboursés en 2010, pour un coût total de 1 900 millions d'euros. Cela représente un coût unitaire de 37,92 € par trajet, ou 79,95 € pour un aller-retour (ajusté de l'inflation).

^c Une certaine latitude étant envisagée dans les informations de prescription, les valeurs données représentent le taux de surveillance choisi pour l'étude de modélisation.

enchère : deux fois par jour.

^d En outre, une redevance forfaitaire de 9,18 € est perçue pour chaque visite de contrôle impliquant un prélèvement sanguin, quelle que soit la nature du test réalisé.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.s001>

(DOCX)

Tableau S2. Détermination des coûts des consultations et des procédures.

Source: Les tarifs moyens de consultation des médecins sont publiés annuellement par l'Assurance Maladie (<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/honoraires/honoraires-totaux-et-moyens.php>), tout comme les coûts unitaires des actes médicaux (Classification Commune des Actes Médicaux: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>).

^a Code de procédure dans la *Classification Commune des Actes Médicaux*.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.s002>

(DOCX)

Tableau S3. Détermination des coûts de gestion des événements indésirables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196.s003>

(DOCX)

Remerciements

Le soutien à la rédaction a été fourni par Adam Doble de Foxymed (Paris, France).

Références

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Incidence du cancer et modèles de mortalité en Europe: estimations pour 40 pays en 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403. pmid: 23485231
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
2. Institut national du cancer. Les cancers en France, édition 2016. Institut national du cancer, 2017.
3. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ Jr., Wu YL, et al. Cancer du poumon: thérapies actuelles et nouveaux traitements ciblés. *Lancet* 2017; 389: 299-311. pmid: 27574741
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
4. Institut National du Cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / États des lieux et enjeux, appui à la décision Paris: INCa, 2016.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Cancer du poumon non à petites cellules métastatique: directives de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Ann Oncol* 2016; 27: v1 à v27. pmid: 27664245
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. Couraud S, Toffart AC, Souquet PJ, Comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules: actualisation 2018. ARISTOT, 2018.
- sept. Rothenstein JM, inhibiteurs de Chooback N.ALK, développement de résistance, essais cliniques. *Curr Oncol* 2018; 25: S59 à s67. pmid: 29910648
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
8. Rossi A. Alectinib pour le cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 1005–1013. pmid: 27232673
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Activité antitumorale de l'inhibiteur sélectif ALK alectinib dans des modèles de métastases intracrâniennes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1023–1028. pmid: 25205428
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix. Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Sites métastatiques et survie dans le cancer du poumon. *Cancer du poumon* 2014; 86: 78–84. pmid: 25130083
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. L'impact des métastases cérébrales sur la qualité de vie, l'utilisation des ressources et la survie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-162. pmid: 27019457
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
12. Dempke WC, Edvardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Les métastases cérébrales dans le CPNPC - les ITK changent-ils la stratégie de traitement? *Anticancer Res* 2015; 35: 5797-5806. pmid: 26504000
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW et al. Alectinib versus crizotinib dans le cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif non traité. *N Engl J Med* 2017; 377: 829-838. pmid: 28586279

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

14. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif (J-ALEX): un essai ouvert et randomisé de phase 3. *Lancet* 2017; 390: 29–39. pmid: 28501140
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Profil moléculaire de routine des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé: résultats d'un programme national d'un an de l'Intergroupe Coopérative Thoracique (IFCT). *Lancet* 2016; 387: 1415–1426. pmid: 26777916
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Novello S, Mazieres J, Oh J, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules pré-traité au crizotinib anaplasique kinase (ALK): résultats de l'étude de phase III ALUR. *Ann Oncol* 2018; 29: 1409–1416. pmid: 29668860
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules réorganisé par l'ALK ayant déjà reçu une chimiothérapie et du crizotinib (ASCEND-5): un essai de phase 3, randomisé, contrôlé et ouvert. *Lancet Oncol* 2017; 18: 874–886. pmid: 28602779
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Latimer NR. Documents d'appui technique de l'unité d'aide à la décision NICE. Analyse de survie pour les évaluations économiques parallèlement aux essais cliniques - Extrapolation avec des données au niveau des patients. Londres: Institut national pour l'excellence en santé et en soins (NICE); 2013.
19. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Analyse finale de la survie globale à partir d'une étude comparant le crizotinib de première intention à la chimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules ALK-Mutation-Positive. *J Clin Oncol* 2018: Jco2017774794.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
20. Guerin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, et al. Métastases cérébrales chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules ALK +: symptômes cliniques, schémas de traitement et fardeau économique. *J Med Econ* 2015; 18: 312–322. pmid: 25565443
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. EuroQol - une nouvelle installation pour mesurer la qualité de vie liée à la santé. *Health Policy* 1990; 16: 199–208. pmid: 10109801
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Chevalier J, de Pouvourville G. Valorisation de l'EQ-5D à l'aide du compromis horaire en France. *Eur J Health Econ* 2013; 14: 57–66. pmid: 21935715
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
23. Chevalier J, Lay KL, Pouvourville G. Valeurs d'utilité de l'état de santé chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé. *Value Health* 2013; 16: A419.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
24. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Services publics de santé pour le cancer du poumon non à petites cellules. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 84. pmid: 18939982
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
25. Westwood M, Joore M, Whiting P, van Asselt T, Ramaekers B, Armstrong N, et al. Test de mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique tyrosine kinase (EGFR-TK) chez les adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique: une revue systématique et une analyse coût-efficacité. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1–166.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
26. Girard N, Cozzone D, De Leotoing L, Tournier C, Vainchtock A, Tehard B, et al. Surcoût des métastases cérébrales (BM) chez les patients atteints d'un cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules (CPNPC): une analyse de la base de données des hôpitaux nationaux français. *ESMO J*.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
27. Banz K, Bischoff H, Brunner M, Chouaid C, de Castro Carpeno J, de Marinis F, et al. Comparaison des coûts de traitement des événements indésirables de grade 3/4 associés à l'erlotinib ou au traitement d'entretien au pémétréxed chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé en Allemagne, en France, en Italie et en Espagne. *Cancer du poumon* 2011; 74: 529-534. pmid: 21592611
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
28. Wehler E, Zhao Z, Pinar Bilir S, Munakata J, Barber B. Fardeau économique des toxicités associées au traitement du mélanome métastatique dans huit pays. *Eur J Health Econ* 2017; 18: 49-58. pmid: 26721505
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Référentiels de coûts ENC MCO. Lyon: ATIH, 2015.
30. Haute Autorité de la Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS: guide méthodologique. Paris: HAS, 2011.
31. Burudpakdee C, Wong W, Seetasitha A, Corvino FA, Yeh W, Gubens M. Impact économique de la prévention des métastases cérébrales avec l'alectinib dans le cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif. *Cancer du poumon* 2018; 119: 103-111. pmid: 29656744
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

32. Kourkoulas N., Kyriopoulos D, Athanasakis K. Analyse coût-efficacité de l'alectinib par rapport à la chimiothérapie pour le traitement des patients naïfs de traitement atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique ALK-positif en Grèce. Valeur Santé 2017; 20: A433.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
33. Institut national de la santé et de l'excellence des soins. Alectinib pour ALK Alectinib non traité pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé non traité ALK-positif. Londres: NICE, 2018.
34. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience. Opido (nivolumab). Cancer bronchique non à petites cellules. Non-épidermoïde (2ème ligne). Paris: HAS, 2016.
35. Haute Autorité de la Santé. Avis d'efficience. Opdivo[®] (nivolumab). Cancer bronchique non à petites cellules Epidermoïde (2ème ligne). 2015.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
36. Haute Autorité de la Santé. Commission de la transparence. Avis du 30 mai 2018: Gélules Alecensa 150 mg. 2018.