



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

KADCYLA[®]
(Trastuzumab emtansine)

Date de validation par la CEESP : 11 mars 2014

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience	5
1.4 Données complémentaires	6
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	7
2.1 Objet de la demande	7
2.2 Contexte	7
2.3 Produit et indication concernés par la demande	7
2.4 Historique d'autorisation de mise sur le marché	8
2.5 Historique du remboursement	8
2.6 Population cible	8
2.7 Documents support de l'analyse critique	8
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience	10
3.1 Objectif de l'étude économique proposée	10
3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel	10
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	10
3.2 Choix structurants concernant l'évaluation	10
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel	10
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	11
3.3 La modélisation	12
3.3.1 La modélisation telle que présentées par l'industriel	12
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	15
3.4 Mesure et valorisation des états de santé	16
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel	16
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	19
3.5 Mesure et valorisation des coûts	20
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel	20
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	26
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	28
3.6.1 Présentation par l'industriel	28
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	34
4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique	37
5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	38
Références	39

Abréviations

AIC	Akaike information criteria
AMM.....	autorisation de mise sur le marché
ANSM....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR....	amélioration du service médical rendu
BDM	base de données du médicament
BIC	Bayesian information criteria
CCAM ...	classification commune des actes médicaux
CEESP..	Commission évaluation économique et santé publique
CEPS	comité économique des produits de santé
ECOG ...	<i>Eastern cooperative oncology group</i>
ENCC....	échelle nationale des coûts complets
GHM.....	groupe homogène de malades
HAS.....	Haute Autorité de santé
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR.....	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalle de confiance
ITT.....	intention de traiter
J	jour
MCO.....	médecine, chirurgie, obstétrique
NGAP....	nomenclature générale des actes professionnels
NICE	National Institute <i>for Health and Care Excellence</i>
OS.....	<i>Overall survival</i> (survie globale)
PFS	<i>Progression free survival</i> (survie sans progression)
PMSI	programme médicalisé des systèmes d'information
QALY	<i>quality adjusted life year</i>
RDCR....	ratio différentiel coût-résultat
SNIIRAM	système national d'informations inter régimes de l'assurance maladie
T-DM1 ...	Trastuzumab emtansine
TTC	toute taxe comprise
VSL	véhicule sanitaire léger

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

Cette étude soumise par Roche évalue l'efficacité du trastuzumab emtansine (T-DM1 ; Kadcyła®) en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résectable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

Cette étude soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Dans cette indication, l'industriel revendique une ASMR de niveau II en termes d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie dans la stratégie thérapeutique du cancer localement avancé non résectable ou métastatique HER2 positif ayant été traité au préalable par du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative au trastuzumab emtansine est considérée comme acceptable même si des réserves mineures au regard des recommandations de la HAS sont à noter (détaillées dans l'Annexe 2 de l'avis).

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

L'industriel n'a pas fourni d'analyse d'impact budgétaire (facultative) dans le dossier soumis à la CEESP.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

Selon le modèle présenté par l'industriel, sur un horizon temporel vie entière (10 ans), le gain en année de vie (0,72) et en QALY (0,45) et le différentiel de coût (85 759 €) entre les deux stratégies conduisent à un ratio différentiel pour trastuzumab emtansine par rapport à l'association lapatinib + capecitabine de 191 661€ / QALY.

Les analyses de sensibilité probabilistes réalisées par l'industriel montrent, qu'au prix revendiqué, des RDCR d'environ 212 000 €/QALY et 235 000 €/QALY sont respectivement associés à des niveaux de confiance (c'est-à-dire les probabilités que les RDCR soient inférieurs à ces valeurs) de 50% et de 80%.

En analyse de sensibilité déterministe, les paramètres pour lesquels une variation importante mais plausible modifie le plus le RDCR sont les utilités des différents états de santé, la méthode et la durée d'extrapolation des données de survie globale, le coût de la maladie dans l'état de santé « progression » et la prise en compte du gaspillage du trastuzumab emtansine (perte de reliquat).

Une diminution du prix du trastuzumab emtansine de -50% du prix revendiqué fait diminuer le RDCR à une valeur de 92 127 €/QALY (-52%).

Dans le modèle présenté par l'industriel, l'extrapolation des données de survie globale de l'essai pivot est fondée sur les données observées à la date de la 1^{ère} analyse intermédiaire de la survie globale et non sur celles observées à la date de la 2^e analyse intermédiaire (considérée comme l'analyse définitive confirmatoire de la survie globale). Ce choix, favorable au trastuzumab emtansine même si son impact reste limité sur les résultats de l'analyse (RDCR=202 070 €/QALY), n'est pas argumenté de manière satisfaisante.

L'hypothèse d'absence de perte de reliquat de trastuzumab emtansine telle que modélisée par l'industriel est une hypothèse peu plausible même s'il est possible que dans certains centres de cancérologie, le nombre de patients atteints du cancer du sein HER2 permette de limiter les pertes. La prise en compte des pertes de reliquat augmente le coût du traitement.

Un scénario (simulé par la HAS) où l'extrapolation des données de survie globale est fondée sur la date de la 2^e analyse intermédiaire et où les pertes de reliquat du trastuzumab emtansine sont prises en compte, conduit à un RDCR de 227 358 €/QALY.

Dans ce dernier scénario, une diminution du prix de 50% par rapport au prix revendiqué, fait diminuer le RDCR à une valeur de 104 324 €/QALY (-54%).

1.4 Données complémentaires

Le recueil, dans les essais cliniques futurs, de données d'utilité dans le cancer du sein métastatique devrait permettre de réduire l'incertitude liée à ce paramètre.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

Cette étude médico-économique a été réalisée dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics du trastuzumab emtansine (T-DM1 ; Kadcylla®) en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

L'industriel revendique pour cette indication une ASMR de niveau II en termes d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie dans la stratégie thérapeutique du cancer localement avancé non résécable ou métastatique HER2 positif ayant été traité au préalable par du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

2.2 Contexte

Le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme en France avec 11 900 décès estimés en 2012.

Le pronostic du cancer du sein métastatique dépend de l'âge, de l'étendue de la tumeur, de la présence de récepteurs hormonaux, des traitements antérieurs et de la surexpression des récepteurs HER2, les tumeurs qui surexpriment le HER2 étant plus agressives. La survie moyenne du cancer métastatique du sein est d'environ 2 ans et la survie, en France, est estimée à 8-13% à 5 ans et à 3%, à 10 ans (INCA 2010).

Depuis 2000, le traitement standard de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif est le trastuzumab, en association à un taxane.

Actuellement, le cancer du sein métastatique est considéré comme étant non guérissable. L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie, avec le moins de toxicité possible des traitements.

2.3 Produit et indication concernés par la demande

Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué constitué de l'anticorps trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé, et d'un agent cytotoxique, l'emtansine dérivé de la maytansine, unis par un ligand stable. La conjugaison de l'emtansine au trastuzumab confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, permettant ainsi la libération intracellulaire d'emtansine directement dans les cellules malignes et induisant ainsi l'apoptose, tout en maintenant l'activité antitumorale du trastuzumab. Il a été développé par le laboratoire Roche.

La protéine HER2 ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Cette protéine HER2 est située à la surface des cellules du sein.

Certains cancers du sein ont la particularité de présenter à la surface de leurs cellules cancéreuses une quantité très importante de protéines HER2 : on dit de ces tumeurs qu'elles surexpriment HER2, ou encore qu'elles sont HER2 positives. Parmi les tumeurs du sein, environ 15% sont HER2 positives pour des patientes nouvellement diagnostiquées au stade précoce et avoisine 30% pour les patientes diagnostiquées à un stade avancé. Cette positivité est un facteur de mauvais pronostic.

Le trastuzumab emtansine a été développé et a obtenu une AMM européenne (le 15 novembre 2013) en monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ;
- ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant sa fin.

La dose recommandée de trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours). Les patients doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le médicament est disponible sous 2 présentations :

- 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 15 ml
- 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 20 ml

L'industriel revendique un prix de ████████ € pour la présentation 100 mg et de ████████ € pour la présentation 160 mg (prix TTC), soit ████████ € par mg, ce qui correspond à un coût mensuel de ████████ € TTC par patient (pour un poids moyen de 64,8 kg).

2.4 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation européenne de mise sur le marché du trastuzumab emtansine a été accordée le 15 novembre 2013 (voir 2.3 ci-dessus).

2.5 Historique du remboursement

Le trastuzumab emtansine n'est pas inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités au moment de l'évaluation.

2.6 Population cible

La population cible du trastuzumab emtansine est estimée à 2250 patients par an.

2.7 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis à la HAS ont permis de documenter l'analyse critique :

- un rapport technique d'efficacité intitulé « Analyse de l'efficacité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) », décembre 2013 ;
- un rapport de présentation, décembre 2013 ;
- une version électronique du modèle économique sous Excel « Cost-effectiveness / cost-utility AUC model of trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to capecitabine and lapatinib in HER2-Positive locally advanced previously treated with trastuzumab and a taxane », octobre 2013.

Des documents complémentaires ont également été fournis :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence, décembre 2013 ;
- les publications citées par l'industriel.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel (annexe 4) à laquelle une réponse écrite a été fournie. Dans sa réponse, l'industriel propose une nouvelle analyse de référence dans laquelle deux des paramètres du modèle (poids moyen des patients ; âge des participants dans l'étude de Lloyd sur laquelle est fondée l'estimation des utilités, voir 3.4.2 ci-dessous) ont été modifiés par rapport à la soumission initiale.

Différents scénarios (en particulier prise en compte du gaspillage (perte du reliquat du produit) et extrapolation des données de survie fondée sur la 2^e analyse intermédiaire considérée comme

l'analyse définitive confirmatoire de la survie globale) ont été simulés par la HAS à partir du modèle Excel fourni par l'industriel et des analyses de sensibilité ont été réalisées.

L'analyse critique tient compte des réponses de l'industriel aux questions techniques et des simulations réalisées par la HAS.

Cette analyse évalue la conformité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011) ; elle est détaillée dans l'annexe 2.

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficacité

3.1 Objectif de l'étude économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité du trastuzumab emtansine en France en présentant le coût par année de vie en bonne santé (QALY) et le coût par année de vie gagnée de trastuzumab emtansine en monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association (AMM du 15 novembre 2013).

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficacité. Les comparateurs ne sont pas définis dans l'objectif de l'étude.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'efficacité est évaluée en termes de coût par QALY et de coût par année de vie gagnée.

L'analyse a été réalisée selon une perspective collective.

Le modèle réalisé pour cette analyse est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » développé sous Excel 2010 décrivant trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs « survie sans progression », « progression » et « décès » cohérents avec les critères d'évaluation de l'étude EMILIA et avec l'histoire naturelle de la maladie.

Les données d'efficacité sont issues de l'étude pivot de phase III EMILIA ayant supporté l'obtention de l'AMM. Les données de survie sans progression et de survie globale ont été extrapolées à l'aide d'une fonction paramétrique gamma.

Faute de données françaises, les données d'utilité pour chaque état de santé ont été dérivées d'une étude menée au Royaume-Uni par Lloyd et al. en 2005. Les résultats de cette étude constituent une source de données d'utilité employée et reconnue pour les évaluations du NICE pour les traitements dans le cancer du sein métastatique quel que soit le statut HER2 et la ligne de traitement. Mais cette étude présente plusieurs limites pour une estimation de l'efficacité des traitements en France (cf. 3.4.2).

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel considéré s'étend à la vie entière pour capturer l'ensemble des résultats et des coûts. L'horizon temporel dans l'analyse de référence a été fixé à 10 ans. L'échange technique a permis d'argumenter le choix de cet horizon temporel de 10 ans. L'industriel considère que celui-ci est le plus approprié pour refléter l'ensemble des bénéfices et des coûts sur la base des éléments suivants :

- les données de survie du registre de Munich et de l'étude de Dawood *et al.* (2010) ;
- l'horizon temporel pris en compte par le NICE pour la 1^{ère} ligne métastatique (25 ans) et l'horizon temporel choisi pour l'évaluation de trastuzumab emtansine au Royaume-Uni (10 ans) ;
- le taux de survie des patients issus de l'extrapolation par la fonction gamma des données de survie globale de l'étude EMILIA ;

- les résultats de l'analyse de sensibilité sur l'horizon temporel, qui montrent qu'un horizon temporel de 10 ans ou 15 ans a peu d'impact sur les résultats d'efficacité de trastuzumab emtansine comparativement à lapatinib + capecitabine.

L'actualisation des coûts et des bénéfices a été appliquée à un taux annuel de 4%.

► La population d'analyse

La population retenue dans l'analyse correspond à la population définie par l'indication de l'AMM de trastuzumab emtansine : patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou,
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant sa fin.

La population retenue dans l'analyse est identique à celle de l'étude pivot EMILIA.

► Les stratégies comparées

La stratégie alternative envisagée dans l'analyse de référence est le comparateur de l'étude pivot (lapatinib + capecitabine), décrit comme correspondant au traitement de référence du traitement de 2^e ligne du cancer du sein métastatique et représentant 30% des traitements pour cette indication en France.

Une revue systématique de la littérature a été conduite afin d'identifier la disponibilité de données cliniques d'intérêt pour la comparaison de trastuzumab emtansine par rapport aux alternatives thérapeutiques utilisées en pratique courante en France. Cette revue systématique a permis de sélectionner trois études cliniques randomisées permettant de réaliser une comparaison indirecte par la méthode de Bucher, de trastuzumab emtansine versus trastuzumab + capecitabine, représentant 20% des prescriptions, et versus capecitabine monothérapie représentant moins de 5% des prescriptions en France. Les autres alternatives thérapeutiques utilisées en pratique courante dans la population de l'indication ne peuvent pas être évaluées comparativement à trastuzumab emtansine compte tenu de l'absence de données directes ou indirectes.

Une analyse de l'efficacité de trastuzumab emtansine versus trastuzumab + capecitabine (environ 20% des patientes en France seraient traitées en 2^e ligne de traitement par cette association) est proposée dans le dossier. L'effet du traitement est estimé sur la base d'une comparaison indirecte de deuxième ordre à partir de 2 études cliniques. Cette comparaison effectuée selon la méthode de Bucher ne permet cependant pas de tirer des conclusions à haut niveau de preuve.

L'analyse de l'efficacité de trastuzumab emtansine versus trastuzumab + capecitabine est donc présentée comme une analyse complémentaire à l'analyse de référence compte tenu de l'incertitude entourant les résultats de la comparaison indirecte et des hypothèses considérées pour réaliser cette analyse.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthode d'évaluation. Le choix de l'industriel est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

La perspective collective est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel de 10 ans est justifié par l'industriel dans la mesure où il permet de considérer un horizon temporel vie entière. Un horizon temporel vie entière est justifié dans la mesure où la survie est affectée de manière différentielle par la stratégie de traitement.

La survie globale et la survie sans progression ont été extrapolées à 10 ans à partir des données de l'étude EMILIA à la date du cut-off de janvier 2012. Les résultats du modèle sont particulièrement sensibles aux différents paramètres qui interviennent dans l'extrapolation de la survie globale : date du cut-off, fonction paramétrique utilisée et durée d'extrapolation. Plus la durée d'extrapolation est courte, plus le RDCR est élevé. L'industriel a néanmoins justifié de manière satisfaisante le choix de cet horizon temporel.

Le taux d'actualisation de 4% est conforme aux recommandations de la HAS publiées en 2010.

► La population d'analyse

L'industriel indique que la population retenue dans l'analyse de référence correspond à la population définie par l'indication de l'AMM de trastuzumab emtansine et que cette population est identique à la population de l'étude pivot EMILIA. Il faut cependant noter que l'étude EMILIA n'a inclus que des patientes ayant une activité normale ou pouvant exercer une activité sans contrainte physique importante (score ECOG 0 ou 1 ; voir 3.3.2 ci-dessous). La question de la transposabilité des résultats de l'étude EMILIA en termes d'efficacité et de tolérance et des résultats du modèle à l'ensemble de la population de l'indication en France, notamment aux patients avec un score ECOG>1, n'a pas été soulevée dans le dossier soumis par l'industriel.

► Les stratégies comparées

La stratégie comparée à trastuzumab emtansine dans l'analyse de référence (lapatinib + capecitabine), paraît être un choix cohérent avec les recommandations et la prise en charge actuelle en France. Il s'agit du seul autre traitement ayant une AMM pour l'indication (métastatique) pour laquelle il a obtenu une ASMR de niveau III.

L'analyse complémentaire proposée a été réalisée en utilisant comme comparateur le trastuzumab + capecitabine. Cet autre comparateur paraît être un choix approprié pour une analyse complémentaire dans la mesure où l'ANSM a accordé en août 2008 un protocole temporaire de traitement pour l'association trastuzumab + capecitabine pour le traitement de 2^e ligne du traitement du cancer du sein métastatique HER2+. Cependant, comme le précise l'industriel, du fait de l'absence de données directement comparatives, cette analyse est fondée sur une comparaison indirecte de 2^e ordre sur la base de 2 études cliniques et sur de nombreuses hypothèses. Les résultats de cette analyse complémentaire proposée afin de renseigner l'efficience du traitement trastuzumab emtansine versus l'association trastuzumab + capecitabine doivent donc être interprétés avec prudence. Ils ne sont par ailleurs pas mis en regard de ceux issus de l'analyse de référence. Pour ces différentes raisons, l'analyse complémentaire proposée n'a pas fait l'objet d'une analyse critique dans ce document.

Les deux stratégies servant de comparateurs à trastuzumab emtansine (à savoir lapatinib + capecitabine en analyse de référence et trastuzumab + capecitabine en analyse complémentaire) représentent 50% des stratégies alternatives envisagées.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentées par l'industriel

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (*partitioned survival model*).

Description des états de santé

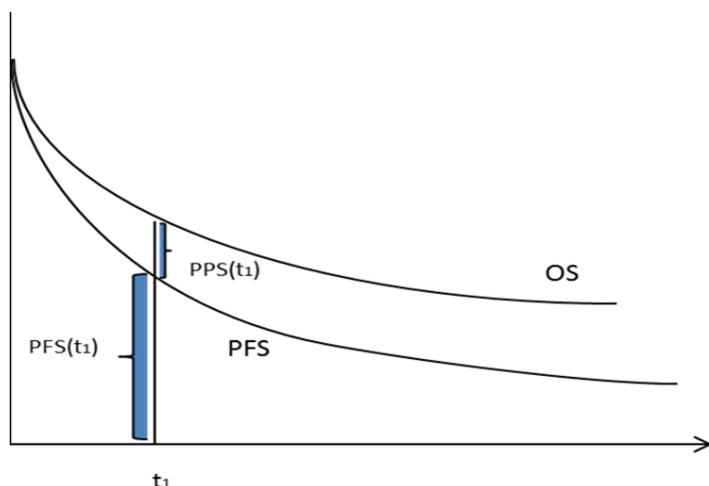
Trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs sont définis :

- « survie sans progression »
- « progression »
- « décès ».

Les états de santé du modèle reflètent les critères d'évaluation de l'étude pivot EMILIA. Ils décrivent l'histoire naturelle de la maladie et les objectifs principaux d'un traitement au stade métastatique que sont l'amélioration cliniquement significative de l'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale tout en maintenant la qualité de vie des patientes.

A chaque instant t_i , la proportion de patientes dans l'état de santé « progression » correspond à la différence entre la survie globale et la survie sans progression : $PPS(t_i) = OS(t_i) - PFS(t_i)$ (Figure 1).

Figure 1. Modèle d'aire sous la courbe. OS=survie globale, PFS=survie sans progression; PPS=survie post progression



A chaque cycle du modèle un patient est caractérisé par un état de santé unique. Un patient peut évoluer vers un état plus grave ou ne pas évoluer. Cette structure de modèle est usuelle dans l'évaluation économique en oncologie. Dans un modèle « aire sous la courbe », le nombre de patientes dans chaque état de santé à chaque cycle du modèle est déterminé directement à partir de l'extrapolation des données de survie globale et de survie sans progression.

La répartition des patientes dans les différents états de santé au cours du temps a été directement estimée à partir de l'extrapolation des données de survie globale et de survie sans progression de l'étude EMILIA par une fonction paramétrique gamma. A chaque état correspond un coût de prise en charge et un score d'utilité reflétant la qualité de vie.

L'industriel indique que cette approche est ainsi plus sensible qu'un modèle de Markov car elle permet au modèle d'être précisément calibré aux résultats de survie globale et de survie sans progression de l'étude clinique.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

Les 3 états de santé du modèle, « survie sans progression », « progression » et « décès » capturent les états les plus pertinents du cancer du sein métastatique HER2+.

Les données d'utilité dans le cancer du sein métastatique disponibles et considérées dans le modèle sont fonction d'états de santé définis par « réponse », « maladie stable » et « progression », où les états « réponse » et « maladie stable » correspondent à l'état « survie sans progression ».

De ce fait, les utilités des états « réponse » et « maladie stable » ont été agrégées pour être ajustées à l'état « survie sans progression » du modèle.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

De manière générale, il est supposé dans un modèle que la transition d'un état de santé à un autre intervient au début de chaque cycle du modèle. Toutefois, dans la réalité, la transition d'un patient d'un état à un autre est un processus continu qui peut intervenir à n'importe quel moment. Dans le modèle, la durée des cycles a été fixée à une semaine. Ainsi en appliquant un cycle relativement court, la différence entre la transition réelle et celle modélisée est minimisée ce qui permet d'avoir une estimation plus fine de la durée pendant laquelle les patientes restent dans les différents états de santé. De plus une correction en milieu de cycle est également appliquée, ainsi la transition d'un état à un autre intervient en moyenne à mi-cycle.

► La population simulée

La population simulée correspond à la population définie par l'indication de l'AMM de trastuzumab emtansine et à la population de l'étude pivot EMILIA (voir aussi Population d'analyse en 3.2.1 ci-dessus).

L'étude EMILIA est une étude internationale (26 pays) multicentrique (213 centres). En France, 11 centres ont participé à l'étude et ont inclus 64 patientes soit 6,5% de la population de l'étude (991 patients).

Dans l'étude EMILIA, l'administration de l'association lapatinib + capecitabine était conforme à la posologie de l'AMM des produits (1250 mg/j de lapatinib per os tous les jours et 1000 mg/m² de capecitabine per os deux fois par jour de J1 à J14, toutes les 3 semaines (cycles de 21 jours)).

L'âge médian des participants était de 53 ans, la plupart des patients était des femmes (99,8 %), la majorité était de type caucasien (72 %) et 57 % avaient des récepteurs à l'oestrogène et/ou à la progestérone positifs. L'industriel indique que ces caractéristiques sont similaires à celles de la population de patientes ayant un cancer métastatique HER2+ en France. Une comparaison des caractéristiques des patients inclus dans l'étude EMILIA et de la population française de patientes ayant un cancer du sein HER2+ métastatique en 2^e ligne et plus en France est présentée dans le rapport.

► L'estimation des transitions

Plutôt que d'estimer des probabilités comme dans un modèle de Markov, l'aire entre les courbes de survie globale et survie sans progression représente la survie moyenne dans l'état « progression ».

La répartition des patients dans les différents états de santé au cours du temps a été estimée à partir des données individuelles de l'essai clinique pivot de phase III EMILIA. La proportion de patientes dans chaque état de santé a été déterminée à partir des données de survie sans progression et de survie globale, la proportion de patientes dans l'état progression étant la différence entre la survie globale et la survie sans progression. Ce modèle considère donc la survie sans progression et la survie globale indépendamment l'une de l'autre. Compte tenu du suivi médian de l'étude EMILIA (12,9 mois dans le bras trastuzumab emtansine et 12,4 mois dans le bras lapatinib + capecitabine à la date du cut-off du 14 janvier 2012), les données de survie globale et survie sans progression ont été extrapolées à l'aide de fonctions paramétriques.

Cinq fonctions paramétriques ont été testées : log-logistic, gamma, log-normal, Weibull et exponentielle. Ces extrapolations à l'aide des fonctions paramétriques peuvent être réalisées selon deux modalités :

- Soit en appliquant la fonction paramétrique à partir de T0 ;
- Soit en appliquant la fonction paramétrique à partir d'un point de la courbe de Kaplan Meier de l'étude EMILIA.

Le choix de la fonction paramétrique repose sur le meilleur ajustement aux données cliniques de l'étude EMILIA en considérant les critères d'information d'Akaike (AIC) et de Schwartz (BIC) et la comparaison visuelle graphique des courbes.

Au final, la fonction gamma a été retenue pour l'extrapolation des données de survie sans progression et de survie globale de l'étude EMILIA.

Les autres probabilités

L'industriel présente les probabilités de survenue d'événements indésirables de grade 3 ou 4 ainsi que de l'alopecie tous grades qui ont un impact sur la qualité de vie et qui sont utilisées dans l'estimation des utilités et des coûts. Ces probabilités sont estimées à partir des données de l'étude pivot EMILIA.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

La structure du modèle est simple et bien décrite. Le modèle est présenté de manière transparente. Le fichier Excel fourni facilite la compréhension du modèle et des résultats. Il a permis de simuler certains scénarios non présentés par l'industriel et de réaliser des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes complémentaires à celles proposées dans le dossier.

Le type de modèle utilisé « aire sous la courbe » ou *partitionned survival model* est largement utilisé dans l'évaluation économique des cancers terminaux.

Description des états de santé

L'utilisation des états de santé survie sans progression et progression est appropriée et compatible avec les résultats cliniques dans les essais en oncologie.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

Comme indiqué précédemment, le modèle utilisé suppose l'indépendance de la survie sans progression et de la survie globale.

Le modèle suppose que dans l'état « progression », l'utilisation des traitements de 3^e ligne et plus ne diffère pas entre les groupes ayant reçu précédemment trastuzumab emtansine et lapatinib + capecitabine. Cette hypothèse n'est pas justifiée par l'industriel.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La façon dont la dimension temporelle est prise en compte dans le modèle est explicite. La durée des cycles est précisée. Elle est compatible avec les états de santé et les schémas de traitement.

Comme indiqué en 3.2.2 ci-dessus, la survie globale et la survie sans progression ont été extrapolées à 10 ans à partir des données de l'étude EMILIA à la date du cut-off de janvier 2012 dont le suivi médian était de 12,9 mois dans le bras trastuzumab emtansine et 12,4 mois dans le bras lapatinib + capecitabine. Ce 1^{er} cut-off correspond à l'analyse principale de la survie sans progression et à la première analyse intermédiaire de la survie globale. Cette analyse intermédiaire de la survie globale a montré un HR en faveur du bras trastuzumab emtansine (HR=0,621; [0,48; 0,81]; p=0,0005) sans pour autant atteindre le seuil de significativité pré-fixé pour être confirmatoire (p<0,0003). Une 2^e analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée en juillet 2012 (2^e cut-off). Cette 2^e analyse intermédiaire est considérée comme l'analyse définitive confirmatoire de la survie globale. A la date du 2^e cut-off, le suivi médian était de 19,1 mois dans le bras trastuzumab emtansine et de 18,6 mois dans le bras lapatinib + capecitabine.

Le choix d'utiliser la date du 1^{er} cut-off pour l'extrapolation des données de survie globale n'est pas argumenté de manière satisfaisante. Pour justifier ce choix, l'industriel indique qu'après la date du

1^{er} cut-off, la survie sans progression n'était plus évaluée par un comité de revue indépendant. Or, le rôle du comité de revue indépendant était d'évaluer la survie sans progression et non la survie globale. Ce choix favorise le trastuzumab emtansine (voir 3.6.2 ci-dessous).

Hormis le choix de la date du cut-off pour modéliser la survie globale, le choix de la méthode d'extrapolation est argumenté de manière complète. Comme le montre l'analyse de sensibilité univariée déterministe, les résultats du modèle sont relativement sensibles à la date du cut-off des données utilisées pour extrapoler la survie globale, à la fonction paramétrique utilisée et à la durée d'extrapolation. Plus la durée d'extrapolation est courte, plus le RDCR est élevé (voir 3.6.2 ci-dessous).

► La population simulée

La population simulée est décrite. Elle correspond à la population définie par l'indication de l'AMM de trastuzumab emtansine. (voir aussi Population d'analyse en 3.2.2 ci-dessus).

Bien que la population de l'étude EMILIA et la population française avec un cancer du sein HER2+ métastatique en 2^e ligne soient similaires en de nombreux points, il existe cependant quelques différences comme mentionné en 3.2.2. En particulier, le score de performance ECOG¹ des patients dans l'étude EMILIA était de 0 (62% des patients) ou 1 (38%), conformément aux critères d'inclusion ; les patients de la population française ont un niveau d'activité plus limité que la population de l'étude EMILIA (EMILIA : score ECOG 0 : 62%, 1 : 38% ; population française : 0 : 23%, 1 : 49% ; 2+ : 30%).

Les patients de la population française ont un poids plus faible (64,8 kg) que les patients de l'étude EMILIA (70 kg). Le poids utilisé dans l'analyse de référence est celui des patients de la population française.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel

► Méthode et données

Les résultats de santé sont issus de l'étude pivot EMILIA qui a montré une augmentation cliniquement et statistiquement significative des 2 co-critères primaires du bras trastuzumab emtansine par rapport au comparateur lapatinib + capecitabine :

- augmentation de la médiane de survie sans progression de 3,2 mois, soit une réduction significative du risque de progression ou de décès de 35% (HR=0,65, IC95% [0,55 ; 0,77], p<0,0001) ;
- augmentation de la médiane de survie globale de 5,8 mois, soit une réduction du risque de décès de 32% (HR=0,682, IC_{95%} [0,548 ; 0,849], p=0,0006) et une augmentation du taux de survie à 2 ans de 51,8% à 64,7%.

Les critères secondaires de l'étude EMILIA comprenaient notamment la qualité de vie évaluée selon le questionnaire FACT-B, évaluant l'état physique et fonctionnel des patientes ainsi que leur ressenti par rapport aux symptômes spécifiques de la pathologie. L'étude a montré une amélioration de la qualité de vie avec une augmentation du délai jusqu'à la progression des symptômes de +2,5 mois (7,1 mois vs 4,6 mois) (HR = 0,796 ; IC95% : [0,667 ; 0,951], p = 0,0121).

¹ Eastern Cooperative Oncology Group : Le score ECOG est une échelle de performance permettant de chiffrer l'état de santé général d'un patient. Elle est sous-divisée en 5 grades, 0 : Pleinement actif. Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction ; 1 : Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambuler, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes. Activité domestique légère, bureau, etc. ; 2 : Patient ambulateur et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée. 3 : Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée ; 4 : Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

L'étude EMILIA n'a pas recueilli de données d'utilité à l'aide du questionnaire EQ-5D, et il n'existe pas de mapping entre les questionnaires FACT-B et EQ-5D.

En termes de tolérance, l'étude de phase III EMILIA a montré des profils de tolérance différents en nature et en fréquence entre les deux bras de traitement et qui étaient cohérents avec le mécanisme d'action de chacun des produits. La fréquence observée de ces effets indésirables est présentée dans le rapport. L'industriel indique que le profil de tolérance de trastuzumab emtansine est plus favorable (moins d'effets indésirables de grades ≥ 3 et moins d'effets indésirables graves, sans augmentation de la toxicité cardiaque) que l'association lapatinib + capecitabine. Il indique également que les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés dans le bras trastuzumab emtansine (thrombocytopenie et élévation des enzymes hépatiques) sont souvent asymptomatiques avec résolution rapide et n'ont pas de conséquences sur le quotidien des patientes comparativement aux effets indésirables fréquents avec l'association lapatinib + capecitabine (diarrhées, syndrome main-pied et rash).

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier les articles rapportant des données d'utilité françaises dans le cancer du sein métastatique. Cette recherche n'ayant pas permis d'identifier de telles sources de données, l'industriel a cherché à identifier les sources d'utilité reconnues par le NICE dans ses évaluations dans le cancer du sein métastatique et a retenu les données d'utilité issues de l'étude de Lloyd et al., (étude d'élicitation des préférences sociétales au Royaume-Uni) pour décrire des valeurs d'utilité dans le cancer du sein métastatique. Dans l'étude de Lloyd, des états de santé associés au cancer du sein métastatique ont été développés selon une méthode pragmatique fondée sur une revue de la littérature, d'interviews et de focus group avec des experts de la pathologie. Ces états ont ensuite été validés par des experts cliniciens et en psychométrie. Ces états de santé sont liés :

- à la réponse au traitement : maladie stable, réponse (50% de réduction des 5 plus grandes lésions tumorales) et progression de la maladie (25% de croissance des 5 plus grandes lésions tumorales)
- à des événements indésirables
 - de grades 3/4 : neutropénie fébrile, syndrome main-pied, stomatite, fatigue, diarrhée et vomissements. Ces événements indésirables ont été sélectionnés car représentant une incidence de plus de 6% dans les études cliniques récentes au moment de la mise en place de l'étude de Lloyd.
 - alopecie tous grades : cet événement a été inclus car considéré comme une préoccupation importante chez les femmes traitées par chimiothérapie.

Les états de santé ont été présentés à 100 individus représentatifs de la population générale au Royaume-Uni et les préférences ont été évaluées à l'aide de la méthode du standard gamble. Les données recueillies ont été analysées à l'aide d'un modèle mixte à effets aléatoires pour identifier les variables les plus associées au score d'utilité. Ce modèle a révélé que l'âge (des participants représentant la population générale), le type de réponse et les toxicités sélectionnées étaient des facteurs prédictifs de l'utilité indépendants. Les coefficients de régression de ces différentes co-variables sont présentés dans le rapport.

Le modèle attribue une valeur individuelle d'utilité pour l'état « survie sans progression » et l'état « progression ». Ces valeurs sont attribuées pour chaque cycle du modèle à la proportion de patientes dans chaque état déterminée par les données de survie sans progression et survie globale extrapolées de l'étude EMILIA pour calculer l'année de vie pondérée par la qualité de vie.

Les utilités pour chaque état de santé du modèle sont calculées sur la base de l'étude de Lloyd présentée ci-dessus.

Utilité dans l'état « survie sans progression »

Afin de déterminer l'utilité pour l'état « survie sans progression », l'utilité dans les états de santé « réponse » et « maladie stable » est calculée en utilisant la fonction déterminée par Lloyd et al, puis l'utilité pour l'état « survie sans progression » pour chaque bras de traitement est calculée par

la moyenne pondérée des utilités dans l'état « réponse » et « maladie stable ». Cette moyenne pondérée est calculée sur la base des taux de réponse observés dans l'étude EMILIA. Dans l'état « survie sans progression » l'utilité est de 0,750 pour trastuzumab emtansine et de 0,701 pour lapatinib + capecitabine.

Utilité dans l'état « progression »

Compte tenu de l'absence de recueil de données sur les événements indésirables post-progression dans l'étude EMILIA, l'utilité liée à cet état est considérée comme équivalente dans les deux bras et uniquement fonction de l'âge et de la réponse. Le score d'utilité pour l'état « progression » est de 0,454 pour trastuzumab emtansine et lapatinib + capecitabine.

Les scores d'utilité pour les états « survie sans progression » et « progression » pour l'analyse de référence sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Scores d'utilité pour les états de santé « survie sans progression » et « progression » considérés dans l'analyse de référence

Traitement	Score d'utilité dans l'état « survie sans progression »	Score d'utilité dans l'état « progression »
trastuzumab emtansine	0,750	0,454
lapatinib + capecitabine	0,701	

► Résultats (années de vie et QALY)

Selon le modèle, sur la base des données cliniques de l'étude pivot de phase III EMILIA et un horizon temporel de 10 ans, un traitement par trastuzumab emtansine apporte comparativement à l'association lapatinib + capecitabine un gain de 0,718 (+31%) années de vie et de 0,471 années de vie en bonne santé (+35%) (Tableau 2).

Le gain en années de vie résulte à la fois d'un gain dans l'état de survie sans progression de 0,269 années (37% du gain) et d'un gain dans l'état progression de 0,450 années de vie (63%). De la même manière, le gain en années de vie en bonne santé (QALY) résulte à la fois d'un gain dans l'état de survie sans progression de 0,243 années (54% du gain) et d'un gain dans l'état progression de 0,204 années de vie (46%).

D'un point de vue clinique, le bénéfice en termes d'années de vie gagnée est proportionnellement plus important (63%) dans l'état progression (c'est-à-dire après l'arrêt du traitement) que dans l'état sans progression. Suite à l'échange technique, l'industriel a fourni des éléments permettant d'argumenter la plausibilité du bénéfice clinique en termes d'années de vie gagnée dans l'état progression dérivé du modèle. L'analyse *post-hoc* de la survie post-progression de l'étude EMILIA au cut-off du 14 janvier 2012 indique un bénéfice sur la survie dans l'état progression en faveur du traitement par trastuzumab emtansine comparativement au traitement par lapatinib + capecitabine (HR= 0,71 ; IC95% [0,516 ; 0,976], p=0,0351). Selon les courbes de Kaplan Meier, la médiane de survie post-progression des patients ayant reçus trastuzumab emtansine était de 74,57 semaines et de 58,43 semaines pour les patients ayant reçus lapatinib + capecitabine ; soit un gain de 16,14 semaines (0,31 an). Après progression, dans les deux bras de traitement, une proportion similaire de patients a reçu un traitement post-progression et ces traitements étaient similaires entre les deux bras.

Tableau 2. Synthèse des résultats de santé de l'analyse de référence de trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine (source: dossier de soumission de l'industriel et échange technique)

	trastuzumab emtansine	lapatinib + capecitabine	Différence
Années de vie gagnées	3,052	2,334	0,718
Années de vie état « survie sans progression »	1,129	0,860	0,269
Années de vie état « progression »	1,923	1,474	0,450
QALYs gagnées	1,720	1,273	0,447
QALYs état « survie sans progression »	0,846	0,603	0,243
QALYs état « progression »	0,874	0,670	0,204

► Analyse complémentaire

L'analyse complémentaire indique que selon le modèle, sur la base des données d'efficacité issues d'une comparaison indirecte et de l'incidence d'événements indésirables issus de l'étude GBG26 sur laquelle repose la comparaison indirecte, et sur horizon temporel de 10 ans, un traitement par trastuzumab emtansine apporte comparativement à l'association trastuzumab + capecitabine un gain de 1,164 années de vie et de 0,718 années de vie en bonne santé.

Le gain en années de vie résulte à la fois d'un gain dans l'état de survie sans progression de 0,500 années (43% du gain) et d'un gain dans l'état progression de 0,664 années de vie (57%).

De la même manière, le gain en années de vie en bonne santé (QALY) résulte à la fois d'un gain dans l'état de survie sans progression de 0,416 année (58% du gain) et d'un gain dans l'état progression de 0,302 année de vie (42%).

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Analyse principale (années de vie et QALY)

Concernant les utilités, l'industriel discute dans son rapport les limites des données d'utilité :

- Ces données ont été générées pour la 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique ;
- L'étude de Lloyd a été menée auprès d'un échantillon de la population générale au Royaume-Uni en 2005. La prise en charge actuelle en France est différente de ce qu'elle était en 2005 au Royaume-Uni et par conséquent les états de santé recouvrent des situations probablement différentes ;
- Les états de santé de l'étude de Lloyd n'étant pas strictement identiques aux états de santé du modèle, les états de santé de Lloyd « réponse » et « maladie stable » ont été agrégés dans l'état « survie sans progression » et l'utilité a été ajustée à cet état de santé ;
- Le modèle de régression de l'étude de Lloyd montre que l'utilité est corrélée positivement à l'âge. Il n'existe pas de consensus sur l'âge à prendre en considération pour le calcul de l'utilité. L'âge moyen des participants de l'étude de Lloyd, a été considéré, soit 40 ans. Cet âge ne correspond pas à l'âge des patientes dans l'étude EMILIA (53 ans) ni à l'âge moyen des patientes françaises traitées pour un cancer du sein métastatique HER2+ (59,3 ans, étude interne de prescription février 2013, n= 227) ;

- les valeurs d'utilité pour l'état « survie sans progression » dépendent de l'incidence des événements indésirables retenus dans l'étude de Lloyd. Avec les nouveaux traitements, le profil de tolérance a évolué, et certains événements indésirables ne sont pas mis en évidence par l'étude de Lloyd.

Un âge moyen de 47 ans avait été utilisé dans le dossier initialement soumis par l'industriel. Suite à l'échange technique, ce paramètre a été modifié à un âge moyen de 40 ans.

Outre les limites discutées par l'industriel, le modèle fait l'hypothèse que les décréments d'utilité liés aux événements indésirables sont persistants. Cette hypothèse semble ne pas être appropriée pour certains événements indésirables (diarrhée et vomissements, par exemple).

D'un point de vue clinique, l'industriel indique qu'on peut exclure un biais lié au traitement dans l'état progression qui favoriserait le bras trastuzumab emtansine sur la survie dans l'état progression. Son argumentation (voir 3.4.1 ci-dessus) sur la plausibilité du bénéfice clinique dans l'état progression paraît acceptable.

Concernant les années de vie gagnées, comme indiqué en 3.3.2 ci-dessus, l'extrapolation des données de survie globale à partir des données observées à la date du 1^{er} cut-off, dans l'analyse de référence, n'est argumentée de manière satisfaisante. Un scénario fondé sur une extrapolation des données de survie globale observées à la date du 2^e cut-off donne les résultats suivants (simulations faites par la HAS): un gain de 0,622 années de vie, dont 0,269 (inchangé) dans l'état « survie sans progression » et 0,353 dans l'état « progression ». Ce scénario modifie l'estimation des résultats de santé en termes de QALY de la manière suivante : gain de 0,403 QALY dont 0,243 dans l'état « sans progression » (inchangé) et 0,160 dans l'état « progression ».

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

► Coûts pris en compte

Dans l'étude proposée, le coût total associé à la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ comprend le coût de l'état de santé « survie sans progression » et le coût de l'état de santé « progression ».

Les composants des coûts pour chaque état de santé sont présentés dans le Tableau 3. Ils comprennent le coût d'administration du traitement (coût d'administration des chimiothérapies, coût des transports, coût des traitements médicamenteux de support) et le coût de suivi (coût des consultations de suivi, coût des examens médicaux et coût des événements indésirables de grade \geq 3). L'analyse intègre donc les coûts directement liés au traitement et les coûts associés aux événements indésirables ou aux médicaments de support associés à la prise de ce traitement.

Concernant les événements indésirables, seuls ceux de grade \geq 3 ont été inclus dans l'état de santé « sans progression ». Ces événements n'ont pas été pris en compte dans l'état de santé « progression ».

Le coût du test HER2 et du test des récepteurs hormonaux n'ont pas été considérés dans l'analyse car ces tests doivent être réalisés chez toutes les patientes diagnostiquées pour un cancer du sein pour déterminer leur statut HER2 et des récepteurs hormonaux avant toute initiation de traitement. La stratégie trastuzumab emtansine ne modifie pas cette pratique.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les consommations de soins dédiées à la prise en charge des patientes ont été estimés à partir de différentes sources :

- revue de la littérature scientifique ;
- interviews de deux cliniciens oncologues français (l'un exerçant en secteur public, l'autre en secteur privé) ;
- analyses de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI 2012) ;
- CCAM 2013 ;
- NGAP 2013 ;
- Base Médic'am.

Mesure des coûts

Au regard du peu de données disponibles sur les coûts de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+, des avis d'experts (deux oncologues exerçant en secteur public et privé) ont été recueillis afin de valider la prise en charge des patientes atteintes de cancer métastatique HER2+ en deuxième ligne de traitement tant en termes de suivi que de traitements de support, de gestion des événements indésirables et recours aux transports.

Une revue de littérature a été réalisée afin d'établir un état des lieux des données médico-économiques françaises. Peu de données françaises ont été publiées sur le cancer du sein métastatique HER2+ et ces données sont anciennes pour la plupart ; cette revue de littérature n'a pas permis d'identifier de sources de données de coûts pour l'analyse.

Une analyse du PMSI a permis d'identifier une cohorte de patientes prises en charge pour cancer du sein au stade métastatique et ayant reçu un traitement par trastuzumab (et donc HER2+).

Valorisation et calcul des coûts

Les consommations de soins ont été valorisées selon les référentiels de remboursement en vigueur (PMSI MCO 2008-2011, CCAM 2013, NGAP 2013, NABM 2013, Base Médic'AM, ENCC MCO 2011).

Les coûts ont été présentés par état de santé.

Coût de l'état de santé « survie sans progression »

Coût des traitements

Le coût du traitement par trastuzumab emtansine a été valorisé au prix revendiqué par l'industriel. Trastuzumab emtansine sera disponible sous deux présentations :

- présentation 100 mg (poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 15 ml) :
 [REDACTED] € HT / [REDACTED] € TTC ;
- présentation 160 mg (poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 20 ml) :
 [REDACTED] € HT / [REDACTED] € TTC.

Dans l'analyse de référence, le coût du traitement par lapatinib + capecitabine a été valorisé par l'industriel :

- en utilisant le prix des génériques de la capecitabine (le brevet de Xeloda®, molécule princeps de la capecitabine, est arrivé à échéance en décembre 2013), soit 30,66 € TTC pour des comprimés pelliculés de 150 mg en boîte de 60 et 174,97 € TTC pour des comprimés pelliculés de 500 mg en boîte de 120.
- en utilisant le prix TTC de lapatinib 250 mg en boîte de 140 comprimés, soit 2 553,12 € (sur la période 2008-2011, selon la base de données Médic'AM de l'assurance maladie, 95,24% des unités remboursées correspondaient à ce conditionnement).

Ces deux médicaments sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux avec un taux de remboursement de 100%.

Les posologies considérées dans l'analyse de référence pour les stratégies trastuzumab emtansine et l'association lapatinib + capecitabine sont celles des RCP des stratégies qui correspondent aux posologies du protocole de l'étude EMILIA :

- dose recommandée de trastuzumab emtansine de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours)
- lapatinib + capecitabine
 - posologie recommandée de lapatinib de 1250 mg (soit 5 comprimés) en une prise par jour en continu ;
 - dose recommandée de capecitabine de 2000 mg/m²/jour, en deux prises, à 12 heures d'intervalle, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours.

Les traitements doivent être administrés jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (RCP, protocole de l'étude EMILIA). Dans le modèle, la durée de traitement a été calculée comme étant le temps entre la première administration et la dernière administration du traitement.

Les coûts de traitement par cycle de traitement (21 jours) sont calculés au mg près de produit nécessaire.

Coûts d'administration

Les coûts totaux d'administration sont décomposés en trois postes de dépenses quel que soit le cycle de traitement :

- coût d'administration de trastuzumab emtansine ou lapatinib + capecitabine ;
- coût des transports ;
- coûts des traitements de support médicamenteux.

L'administration de trastuzumab emtansine se fait par voie intraveineuse, en milieu hospitalier, au cours de séances d'administration de chimiothérapie. Le coût des séances d'administration des chimiothérapies pour le secteur public et privé est estimé à partir des coûts complets hors structure de l'ENCC MCO 2011, actualisés en euros 2013, auxquels ont été soustraits les coûts des molécules facturés en sus des GHS. La répartition public / privé (64% des séances sont réalisées dans le secteur public et 36%, dans le secteur privé – données PMSI 2012) a été prise en compte dans le calcul du coût moyen pondéré d'administration en séance : 352,36 € TTC.

Le lapatinib et la capecitabine sont des molécules administrées par voie orale, soumises à prescription hospitalière (prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie). Leur administration nécessite la consultation d'un oncologue (en secteur public ou privé). Le coût de la consultation d'un oncologue privé est issu de l'ENCC 2011 : 31,33 € actualisé à 34,41 € en euros 2013. Pour le secteur public, cette donnée n'est pas disponible dans l'ENCC. L'industriel a estimé le coût de la consultation d'un oncologue en secteur public à 30,70 €. Le calcul du coût moyen pondéré entre secteur public et privé (comme précédemment) a été valorisé à 32,03 €. Selon les experts cliniciens interrogés, la fréquence des consultations est d'environ 1 tous les 2 cycles (6 à 10 consultations par an), soit un coût estimé à 14,74 € par cycle de traitement.

Le coût des transports a été estimé par l'industriel à partir du rapport de la Cour des Comptes sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale en 2012 (source permettant d'avoir des données récentes et recueillies à l'échelle nationale sur les dépenses de transports sanitaires). Dans l'analyse, il est considéré que les patientes sont transportées de leur domicile à l'établissement hospitalier en Transport Assis Professionnalisé (TAP) sans distinction de la typologie du transport (VSL ou taxi), soit un coût moyen pondéré par trajet de 40,24 €.

Le traitement trastuzumab emtansine est administré toutes les 3 semaines en milieu hospitalier : un coût de transport aller-retour a donc été appliqué pour chaque cycle de traitement.

Pour le traitement lapatinib + capecitabine, l'industriel a considéré un transport en TAP pour chaque consultation chez l'oncologue (fréquence de consultation d'environ 1 cycle sur 2, dires d'experts), soit 0,46 aller-retour par cycle de traitement.

Le coût des traitements de support médicamenteux comprend les traitements prescrits pendant la phase de traitement, hors chimiothérapie ou pour gestion d'un événement indésirable, en prévention de certains événements indésirables. Les composants de consommation de soins relatifs à ce poste ont été déterminés par interrogation d'experts et valorisés par les prix TTC issus de la base de données des médicaments (BDM) de l'assurance maladie. Les prescriptions seraient identiques pour les différentes stratégies de traitement dans le cancer du sein métastatique. Le coût moyen des traitements de support médicamenteux a ainsi été estimé à 66,23€ pour un cycle de traitement de 21 jours.

Tableau 3. Synthèse des coûts d'administration par cycle de traitement (source: dossier de soumission de l'industriel)

Cycle de traitement de 21 jours	Trastuzumab emtansine	Lapatinib + capecitabine
Coût d'administration des chimiothérapies	352,36 €	14,74 €
Transport	80,48 €	37,02 €
Soins de support médicamenteux	66,23 €	66,23 €
Coût total d'administration par cycle de traitement de 21 jours / patiente	499,07 €	117,99 €

Coûts de suivi

Le suivi a été décomposé en plusieurs postes :

- examens médicaux, valorisés au tarif de remboursement de l'assurance maladie ;
- consultations médicales, valorisées au tarif de remboursement de l'assurance maladie auquel s'ajoutent les dépassements d'honoraires sur la base des données publiées dans le rapport de la Cour des Comptes de la Sécurité Sociale de juin 2011.

Sur cette base, le coût de suivi par cycle de traitement a été estimé à 97,64€ quelle que soit la stratégie thérapeutique.

Coûts des événements indésirables

Seuls les événements indésirables de grade ≥ 3 avec une différence d'incidence entre les 2 bras égale ou supérieure à 1% dans l'étude EMILIA ont été pris en compte.

Les coûts de prise en charge à l'hôpital des événements indésirables d'intérêt pour trastuzumab emtansine et lapatinib+capecitabine ont été valorisés à partir d'une analyse du PMSI. Pour cette analyse, un algorithme fondé sur les codes de la CIM10 a été appliqué aux données PMSI du secteur MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) pour identifier une cohorte de patientes prises en charge en 2008 à l'hôpital pour un cancer du sein avec les critères suivants :

- séjour hospitalier avec une première notification d'une association des codes « tumeur du sein + métastases » (quelle que soit sa localisation) en 2008.
- administration de trastuzumab en 2008. L'administration de trastuzumab a été utilisée comme marqueur de la surexpression du récepteur HER2 pour pallier l'absence d'information sur le statut HER2 de la patiente dans le PMSI. Les données de prescription des molécules onéreuses n'étant disponibles que pour le secteur public et ESPIC (établissement de santé privé d'intérêt collectif), les patientes prises en charge en secteur privé ont été exclues de l'analyse.

La prise en charge ambulatoire des événements indésirables a été valorisée à partir de la base BDM ou la nomenclature NABM selon les consommations de soins recommandées par le groupe d'experts pour chaque événement indésirable.

Afin de déterminer le coût des événements indésirables par groupe de traitement, le coût moyen de prise en charge pour chaque événement indésirable a été rapporté au nombre d'événements par groupe de traitement. Ce coût moyen a été rapporté à la durée totale de suivi, en semaines, de la tolérance de l'étude EMILIA pour estimer un coût par semaine. Ce coût est appliqué à la proportion de patientes effectivement sous traitement à chaque cycle du modèle.

Coût de l'état de santé « progression »

Pour les patientes dont le cancer progresse, une nouvelle ligne de traitement est préconisée. Pour cet état de santé, 3 postes de coûts sont considérés :

- traitements de 3^e ligne et plus pour le cancer du sein ;
- coût d'administration des traitements de 3^e ligne et plus ;
- coût de suivi.

Le coût des événements indésirables n'a pas été pris en compte, faute de données.

Coût des traitements de 3^e ligne et plus

Les traitements de 3^e ligne et plus ont été identifiés sur la base d'une étude interne de suivi des prescriptions (février 2013, n=562).

L'industriel a considéré les traitements les plus utilisés, l'ensemble de ces traitements représentant 100% des options de prise en charge pour une patiente en progression du cancer du sein métastatique après une 2^e ligne de traitement. La posologie des protocoles retenus est issue des RCP. Les protocoles de traitement étaient les suivants (répartition des effectifs entre les protocoles en base 100) :

- lapatinib + capecitabine ([REDACTED])
- trastuzumab + lapatinib ([REDACTED])
- trastuzumab monothérapie ([REDACTED])
- trastuzumab + capecitabine ([REDACTED])
- trastuzumab + chimiothérapie ([REDACTED])

Coûts d'administration

Les coûts d'administration regroupent les 3 postes identifiés pour l'état « survie sans progression » : coût d'administration des chimiothérapies IV et per os, transports et traitements médicaux de support.

Coûts de suivi

Selon les experts interrogés, le suivi ne dépend pas de la stratégie de traitement du cancer du sein HER2+ mais de l'état de santé de la patiente. Le coût de suivi de l'état « progression » a été considéré égal au coût de suivi de l'état « survie sans progression ».

Tableau 4. Synthèse des coûts retenus pour l'analyse de référence – Source : industriel – Dossier médico-économique, décembre 2013 et échange technique

	Référence	Sources
Coût de l'état de santé « survie sans progression »		
Coûts des traitements (€ / cycle de traitement de 21 jours)		
Trastuzumab emtansine	██████	RCP Prix revendiqué industriel
Lapatinib + capecitabine	2 065,90	RCP Base Médic'AM
Coûts d'administration (€ / cycle de traitement de 21 jours)		
Trastuzumab emtansine	499,07	ENCC MCO 2011 PMSI 2012 Rapport de la Cour des Comptes sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2012 Experts BDM
Lapatinib + capecitabine	117,99	ENCC MCO 2011 Experts Rapport de la Cour des Comptes sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2012 BDM
Coûts de suivi (€ / cycle de traitement de 21 jours)		
Trastuzumab emtansine	97,64	NGAP 2013
Lapatinib + capecitabine	97,64	NABM 2013 CCAM 2013
Coûts moyens des événements indésirables		
Trastuzumab emtansine	3,99	Etude EMILIA BDM
Lapatinib + capecitabine	4,89	NGAP 2013 NABM 2013 PMSI 2012
Coût de l'état de santé « progression » (€/semaine)		
Trastuzumab emtansine	837,80	Etude interne de suivi des prescriptions 2013
Lapatinib + capecitabine	837,80	RCP Experts

Suite à l'échange technique, l'industriel a également fourni une estimation du coût de l'état de santé progression dans l'hypothèse où il y avait une perte de reliquat des médicaments utilisés en 3^e ligne et plus. Ce coût par semaine est estimé à 892,50 €.

► Résultats de l'analyse de coût

Tableau 5. Synthèse des résultats sur les coûts de l'analyse de référence de trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine, actualisés à 4% – Source : industriel – Dossier médico-économique, décembre 2013 et échange technique.

	trastuzumab emtansine (€)	lapatinib + capecitabine (€)	Différence (€)
Coût total moyen (€)	██████	██████	85 759
Coût état « survie sans progression »	██████	██████	66 093
Coût de traitement	██████	██████	57 473
Coût d'administration	██████	██████	8 160
Coût de suivi	██████	██████	456
Coût des événements indésirables	██████	██████	4
Coût « état progression »	██████	██████	19 666

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte correspondent aux coûts de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+.

Les coûts de transport ont été intégrés.

Concernant les événements indésirables, l'industriel a inclus ceux de grade ≥ 3 uniquement avec une différence d'incidence entre les 2 bras égale ou supérieure à 1% dans l'étude EMILIA. Ce choix n'est pas argumenté par l'industriel.

Le coût des événements indésirables n'a pas été pris en compte pour l'état de santé « progression », faute de données disponibles. L'impact sur les résultats de l'analyse de la non prise en compte de ces événements indésirables aurait pu être discuté.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les sources ayant permis de mesurer et de valoriser les coûts sont mentionnées.

Différents paramètres de mesure des coûts (coûts d'administration du trastuzumab emtansine et de l'association lapatinib + capecitabine dans l'état de « survie sans progression », coûts de l'état « progression » pour ces deux mêmes traitements) ont été établis sur dire d'experts.

Valorisation et calcul des coûts

Les coûts sont présentés par état de santé du modèle.

Il est à noter que dans le dossier soumis initialement par l'industriel, le coût des traitements dans l'analyse de référence avait été calculé sur la base du poids moyen des patients inclus dans l'étude pivot EMILIA (70 kg). Suite à l'échange technique, ce poids a été modifié pour utiliser le poids moyen des patients atteints de cancer du sein métastatique en France (64,8 kg).

L'industriel a considéré qu'il n'y avait pas gaspillage du produit (perte du reliquat) compte tenu de la pratique française d'administration des chimiothérapies par voie intra-veineuse en milieu hospitalier. Pour justifier cette hypothèse, il fait référence à des courriers de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins aux Directeurs des Agences Régionales de Santé traitant de la gestion des reliquats. Ces courriers précisent que les médicaments concernés sont préparés de façon centralisée à la pharmacie de l'établissement et que la fraction restante d'une UCD (Unité Commune de dispensation)² après réalisation d'une préparation donnée est utilisée pour la préparation suivante. L'industriel indique qu'en règle générale en France, les établissements de santé utilisent et sont remboursés au mg de produit consommé et que l'hypothèse d'une consommation de produit au mg reflète la pratique courante et justifie la non prise en compte de reliquat dans le modèle.

Cette hypothèse est contestable dans le cas du trastuzumab emtansine étant donné la durée de conservation de 24h une fois la solution reconstituée, le fait que le produit n'est pas utilisé dans d'autres indications que celle de la présente évaluation, et la taille relativement restreinte de la population cible (2250 patients par an ; projection selon laquelle [REDACTED] patients bénéficieront du traitement la 1^{ère} année et [REDACTED] la 2^e année). Dans ces conditions, le flux de patients ne peut être suffisant pour garantir une absence de perte de reliquat.

Un scénario prenant en compte les pertes de reliquat du trastuzumab emtansine a été simulé par la HAS. A un poids moyen de 64,8 kg correspond une dose par cycle de traitement de 233,28 mg (3,6 mg/kg x 64,8 kg). Étant donné le conditionnement des flacons (100 mg et 160 mg), cette dose correspond à deux flacons par patient par cycle de traitement : un flacon de 160 mg (utilisé dans sa totalité) et un de 100 mg (dont le quart [26,72 mg] ne sera pas utilisé). Ce scénario entraîne une augmentation du coût du traitement par trastuzumab emtansine (de [REDACTED] € à [REDACTED] €, soit +11,5%, sur l'horizon temporel de 10 ans).

Suite à l'échange technique, l'industriel a fourni une estimation du coût de l'état « progression » qui prend en compte les pertes de reliquat des traitements utilisés en 3^e ligne et plus : 892,50 €. Il n'a cependant pas fourni d'information sur la manière dont cette estimation a été produite.

La méthode d'estimation du coût de la consultation d'un oncologue n'est pas claire et pose question. L'ENCC, dont est issu le coût de la consultation d'un oncologue privé, donne les coûts de production d'un séjour hospitalier ainsi que les rémunérations des professionnels de santé dans le cadre d'un tel séjour. Cette étude ne permet pas d'estimer les coûts de consultation externe que cela soit en secteur public ou privé. Par ailleurs, l'industriel ne précise pas le code GHM utilisé pour identifier ces consultations. Le coût de la consultation externe d'un oncologue, nécessaire avant prescription et administration du lapatinib et de la capecitabine, aurait pu être estimé par le tarif remboursé avec prise en compte d'éventuels dépassements d'honoraires via le SNIIRAM. La démarche mérite d'être clarifiée.

L'administration du lapatinib et de la capecitabine nécessite la consultation d'un oncologue (en secteur public ou privé). L'industriel a calculé un coût moyen pondéré entre secteur public et privé d'une consultation d'oncologue et l'ont valorisé à 32,03 €. Selon les experts cliniciens interrogés, la fréquence des consultations est d'environ 1 tous les 2 cycles (6 à 10 consultations par an), soit un coût estimé à 14,74 € par cycle de traitement. L'estimation de ce coût repose sur 8 consultations par an.

Le coût de suivi par cycle de traitement a été estimé similaire quelle que soit la stratégie thérapeutique considérée. L'industriel ne donne aucun commentaire sur la possibilité de particularités dans le suivi des patientes selon la stratégie retenue.

² Le code UCD représente la plus petite unité de dispensation (ex : comprimé, flacon)

Dans la détermination du coût de l'état de santé « progression », seuls les coûts de traitements de 3^e ligne diffèrent de la détermination du coût de l'état de santé « survie sans progression ». Aucun élément ne vient étayer cette similitude entre les deux états de santé. Il semblerait en effet logique que l'état de la santé de la patiente évoluant, certains paramètres puissent en être modifiés.

De plus, à partir de données provenant d'une étude interne de prescription sur les traitements de 3^e ligne et plus du cancer du sein métastatique HER2+, l'industriel a fait l'hypothèse que le traitement de 3^e ligne et plus était identique dans les 2 bras du modèle (trastuzumab emtansine et lapatinib + capecitabine). La question de la validité de cette hypothèse se pose. Il aurait été intéressant de connaître (au moins qualitativement) les traitements les plus susceptibles d'être administrés en 3^e ligne et plus selon le bras considéré.

► Résultats de l'analyse de coût

Les coûts calculés pour le modèle n'ont pas pu être confirmés par les données de la littérature, la revue de littérature économique menée ne comportant que peu de données françaises sur le cancer du sein métastatique HER2+ et ces données étant anciennes.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par l'industriel

► Résultats de l'étude économique

Analyse de référence : trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine

Selon le modèle, sur la base des données cliniques de l'étude pivot de phase III EMILIA et un horizon temporel de 10 ans, le gain en année de vie et en QALY et le différentiel de coût entre les deux stratégies conduit à un ratio différentiel pour trastuzumab emtansine par rapport à l'association lapatinib + capecitabine de :

- 191 661 € / QALY ;
- 119 366 € / année de vie gagnée.

Tableau 6. Ratios différentiels coût/QALY et coût/année de vie de l'analyse de référence trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine – Source : industriel – Dossier médico-économique, décembre 2013 + échange technique.

	Trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine
Différentiel de coût total moyen (€)	██████ = 85 759
Différentiel d'années de vie	3,052 – 2,334 = 0,718
Différentiel de QALYs	1,720 – 1,273 = 0,447
Ratio différentiel coût/année de vie gagnée (€)	119 366
Ratio différentiel coût / QALY (€)	191 661

Le traitement par trastuzumab emtansine apporte par rapport à l'association lapatinib + capecitabine :

- un gain de 0,718 années de vie (+31%)
 - ce gain résulte à la fois d'un gain dans l'état « survie sans progression » de 0,27 années de vie et dans l'état « progression » de 0,450 années de vie ;

- les années de vie gagnées dans l'état « survie sans progression » représentent pour trastuzumab emtansine et lapatinib + capecitabine 37% des années de vie gagnées.
- un gain de 0,447 QALY (+35%)
 - ce gain résulte à la fois d'un gain dans l'état « survie sans progression » de 0,243 QALY et dans l'état « progression » de 0,204 QALY ;
 - le gain de QALY dans l'état « survie sans progression » représente 54,4% du gain total.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de référence : trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine

Des analyses de sensibilité déterministes univariées et probabilistes ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence et de tester la robustesse des conclusions en terme d'efficacité.

Analyses de sensibilité déterministes univariées

Plusieurs analyses de sensibilité déterministes univariées ont été proposées par l'industriel. Elles ont porté sur les paramètres suivants :

- l'incertitude sur l'extrapolation des données de survie sans progression et survie globale :
 - fonctions paramétriques : les résultats d'efficacité ont été extrapolés pour l'analyse de référence à partir de la fonction paramétrique gamma à partir de T0. Les 4 autres fonctions paramétriques non retenues (log-logistic, log-normal, Weibull et exponentielle) ont été testées.
 - méthode d'extrapolation : l'extrapolation gamma pour l'analyse de référence a été appliquée dès T0. Une autre méthode consiste à appliquer la fonction paramétrique à partir d'un point de la courbe de Kaplan-Meier.
 - cut-off des résultats de survie globale : l'analyse de référence considère les données de survie sans progression et de survie globale issues du cut-off du 14 janvier 2012 (correspondant à l'analyse finale de la survie sans progression). Afin de connaître l'impact de la date du cut-off de la survie globale sur le résultat, une analyse a été réalisée en considérant une extrapolation gamma pour les données de survie sans progression au cut-off du 14 janvier 2012 et pour les données de survie globale au cut-off du 31 juillet 2012.
- l'incertitude liée aux choix méthodologiques :
 - horizon temporel : un horizon temporel de 10 ans a été retenu pour l'analyse de référence. L'impact de l'horizon temporel sur les résultats est considéré en testant un horizon temporel de 7 ans et de 15 ans.
 - taux d'actualisation : l'analyse de référence considère un taux d'actualisation de 4% sur les coûts et les bénéfices. En analyse de sensibilité, un taux d'actualisation de 0%, 3% et 6% a été appliqué simultanément sur les coûts et les bénéfices.
- l'incertitude sur les paramètres :
 - posologie - reliquat : l'analyse de référence a considéré la posologie du RCP des produits étudiés. Afin de tenir compte d'éventuelles adaptations posologiques, les doses moyennes observées au cours de l'étude EMILIA de trastuzumab emtansine et de lapatinib + capecitabine ont été considérées dans l'analyse de sensibilité. De même, le modèle permet de considérer la perte de produit et d'en évaluer l'impact sur le résultat.
 - prix des traitements : différents prix pour trastuzumab emtansine ont été testés (-50%, -15% et +8% du prix revendiqué. Des baisses de prix de lapatinib de -50%, -

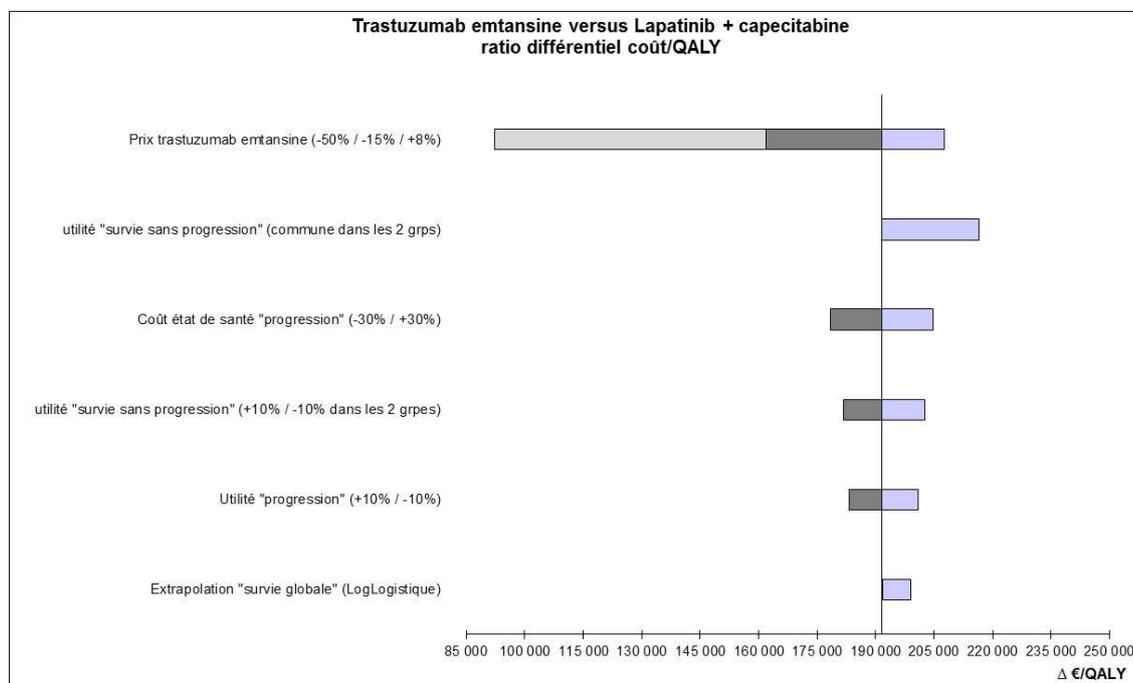
10% et -15% ont été considérées pour tenir compte d'une éventuelle clause conventionnelle sur ce produit. Aucune modification sur le prix de la capecitabine n'a été appliquée dans la mesure où le prix considéré dans l'analyse de référence est celui des génériques et que le coût de la capecitabine représente une part faible dans le coût de traitement de l'association thérapeutique.

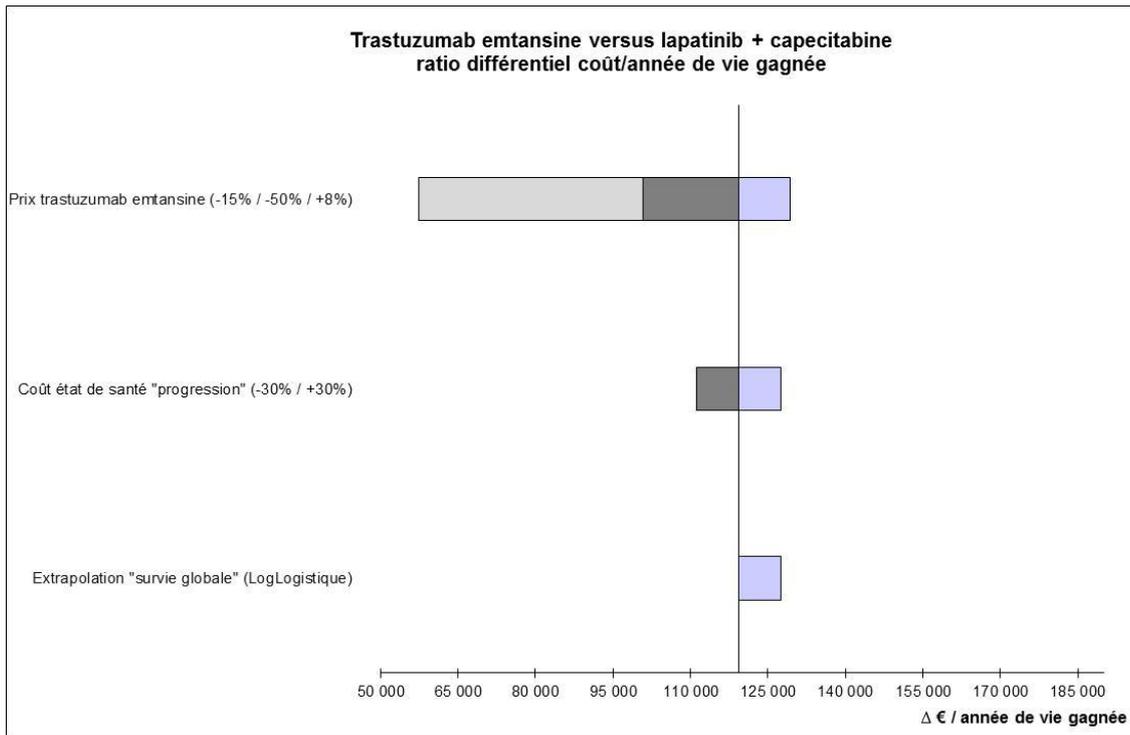
- autres coûts : une variation de -30% à +30% a été appliquée aux autres coûts.
- utilité : les données d'utilité pour l'état « survie sans progression » et « progression » sont dérivées de l'étude de Lloyd et al. Dans cette étude, l'utilité est dépendante de l'âge et du profil de tolérance. Afin de prendre en compte l'incertitude sur ces données et leur impact potentiel sur le résultat, différentes valeurs des scores d'utilité ont été testées. Dans l'état « survie sans progression » : une valeur d'utilité commune pour les deux traitements avec soit la moyenne des scores d'utilité des 2 traitements, soit la valeur d'utilité observée dans le groupe trastuzumab emtansine appliquée comme valeur d'utilité au groupe lapatinib + capecitabine, et vice-versa ; une valeur d'utilité distincte entre les traitements avec une variation de -10% et +10% dans chacun des groupes de traitement. Dans l'état « progression », une variation de -10% et +10% a été testée.

Les paramètres ayant le plus d'influence sur le résultat sont :

- le prix du trastuzumab emtansine ;
- l'extrapolation de la survie globale (date du cut-off pour l'analyse des données de l'étude pivot, fonction paramétrique utilisée et durée) ;
- l'utilité ;
- le coût dans l'état progression.

Figure 2. Diagrammes de Tornado – Source : industriel - Décembre 2013





En termes de coût/QALY, le ratio différentiel varie de 222 451 €/QALY (variation de l'utilité) à 185 699 €/QALY (variation du coût de l'état « progression »).

En termes de coût/année de vie gagnée, le ratio différentiel varie de 148 011 €/année de vie gagnée (extrapolation de la survie globale) à 121 741 €/année de vie gagnée (coût de l'état « progression »).

Analyse de sensibilité probabiliste

Une analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée par échantillonnage aléatoire à partir des distributions de probabilité des principaux paramètres du modèle. Les paramètres testés simultanément dans l'analyse probabiliste sont :

- les coefficients du modèle mixte de Lloyd pour l'utilité (distribution normale) ;
- les coefficients des fonctions paramétriques de survie sans progression et de survie globale (distribution normale) ;
- les coûts des événements indésirables (distribution beta) ;
- les coûts des soins de support de l'état de santé « survie sans progression » et « progression » (distribution gamma) ;
- les coûts d'administration (distribution gamma).

Les résultats de santé, années de vie gagnées et QALYs et le coût moyen de chaque stratégie ont été calculés sur 5000 simulations, avec les intervalles de confiance à 95% associés.

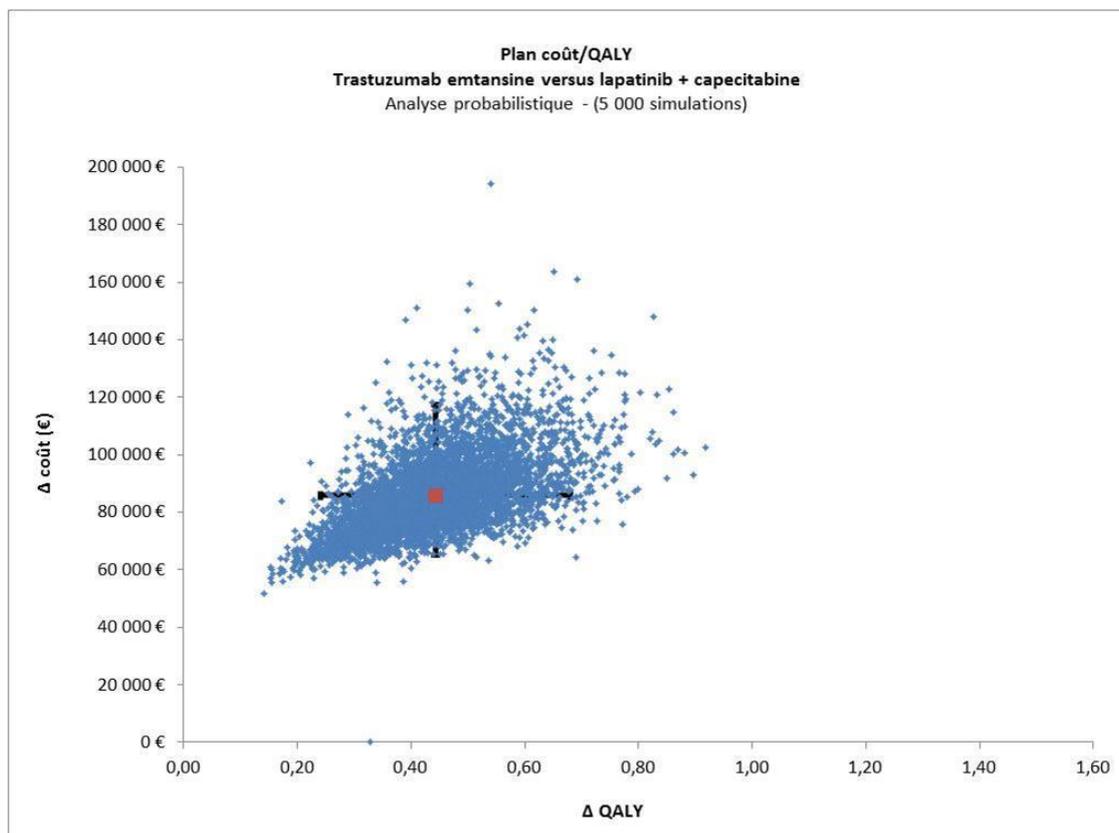
Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (fondée sur les valeurs des paramètres utilisés dans le dossier initial) sur les résultats de santé et sur les coûts sont cohérents avec le résultat déterministe de l'analyse de référence :

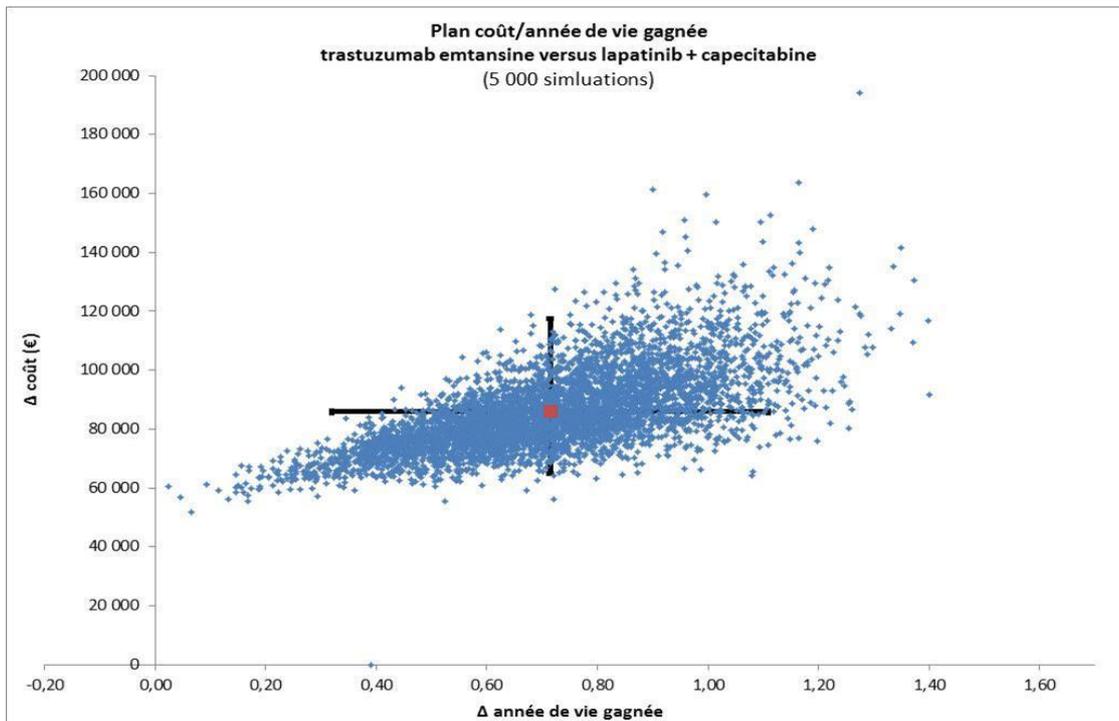
- coût / QALY moyen de 202 568 € (132 857 ; 301 200) ;
- coût / année de vie gagnée de 129 190 € (82 400 ; 214 454).

La représentation graphique de l'analyse probabiliste sur le coût / QALY et le coût / année de vie gagnée montre que les nuages de points se situent dans le quadrant où la stratégie par trastuzumab emtansine est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie lapatinib + capecitabine.

Pour l'analyse probabiliste sur le coût / QALY, le nuage de points est assez dense autour des intervalles de confiance alors que pour l'analyse probabiliste de coût / année de vie gagnée, le nuage de points est plus étalé et dispersé autour de l'intervalle de confiance. L'incertitude sur le résultat par année de vie gagnée semble réduite par l'utilité.

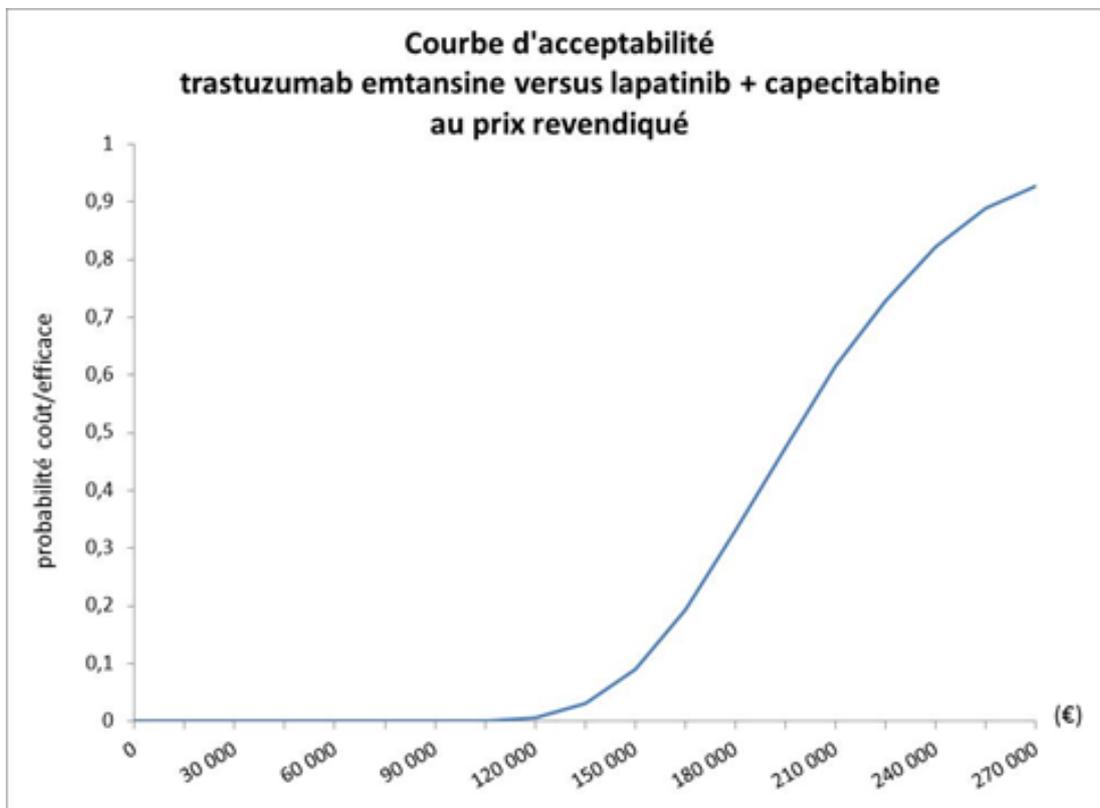
Figure 3. Plans de l'analyse de référence trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine – Source : industriel - Décembre 2013 + échange technique





Une courbe d'acceptabilité est également présentée pour le prix revendiqué par l'industriel (figure 4).

Figure 4. Courbe d'acceptabilité de trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine - Source: Industriel décembre 2013 + échange technique



Analyse des limites et de la validité de l'étude

L'industriel propose une partie discussion dans laquelle les principaux résultats sont repris et quelques limites, portant notamment sur les données d'utilité utilisées dans le modèle, mises en évidence.

Il indique ainsi qu'en l'absence de données d'utilité françaises, les données utilisées étaient celles issues d'une étude menée au Royaume-Uni (Lloyd 2006). Elles présentent plusieurs limites pour une estimation de l'efficacité de traitement en France, citées précédemment (cf. 3.4.2).

Il reprend les remarques soulevées par le PBAC en Australie et le pCODR au Canada dans leur évaluation de l'efficacité de trastuzumab emtansine. Les limites mises en évidence sont similaires à celles de l'analyse présentée.

3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude économique

L'estimation du ratio différentiel coût résultat est exprimée en coût par QALY et en coût par année de vie gagnée. Les ressources utilisées sont présentées selon les catégories de coûts, les résultats et les coûts sont actualisés. La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est claire, et elle est conforme aux recommandations de la HAS.

Comme indiqué en 3.3.2 ci-dessus, l'extrapolation des données de survie globale à partir des données observées à la date du 1^{er} cut-off, dans l'analyse de référence, n'est pas argumentée de manière satisfaisante. Un scénario fondé sur une extrapolation des données de survie globale observées à la date du 2^e cut-off a pour impact de diminuer légèrement les résultats de santé et d'augmenter légèrement le RDCR (simulations faites par la HAS) :

- un gain de 0,622 années de vie, soit un RDCR de 131 147 € / QALY ;
- un gain de 0,403 QALY, soit un RDCR de 202 070 € / QALY.

En outre, comme indiqué en 3.5.2 ci-dessus, l'analyse de référence n'a pas intégré les pertes de reliquat du trastuzumab emtansine, ce qui constitue une hypothèse peu plausible. Si l'on prend en compte les pertes de reliquat du trastuzumab emtansine, le différentiel de coût total moyen augmente (91 729 €) ainsi que le RDCR (214 462 € / QALY).

Dans un scénario où à la fois l'extrapolation des données de survie globale est fondée sur la date du 2^e cut-off et où les pertes de reliquat du trastuzumab emtansine sont prises en compte, le RDCR pour le trastuzumab emtansine par rapport à l'association lapatinib + capecitabine est de :

- 227 358 € / QALY ;
- 147 560 € / année de vie gagnée.

Ce scénario est cependant un scénario conservateur dans la mesure où il modélise une situation où aucune perte n'est évitée. Il est possible que dans certains centres de cancérologie, le nombre de patients atteints du cancer du sein HER2 permette de limiter les pertes de reliquat du trastuzumab emtansine.

L'industriel a par ailleurs fourni une estimation du coût de l'état « progression » qui prend en compte les pertes de reliquat des traitements de 3^e ligne et plus (qui, dans le modèle considéré concernent essentiellement le trastuzumab, produit dont l'utilisation est beaucoup plus fréquente que celle du trastuzumab emtansine). Une simulation réalisée par la HAS montre cependant que la prise en compte des pertes de reliquat des traitements de 3^e ligne n'a qu'un impact très marginal sur les résultats (RDCR=229 855 € / QALY, soit une augmentation de 0,6% par rapport aux 227 358 €/QALY mentionnés ci-dessus).

Tableau 7. Ratios différentiels coût/QALY et coût/année de vie du trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine – Survie globale extrapolée à partir des données observées à la date du 2^e cut-off et pertes du reliquat prises en compte (simulation HAS)

	Trastuzumab emtansine versus lapatinib + capecitabine
Différentiel de coût total moyen (€)	91 729
Différentiel d'années de vie	0,622
Différentiel de QALYs	0,403
Ratio différentiel coût/année de vie gagnée (€)	147 358
Ratio différentiel coût / QALY (€)	227 358

Les données sur la répartition des coûts entre les payeurs ne sont pas fournies. Or, les stratégies comparées impliquent des soins de natures diverses.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Aucune précision n'est donnée sur les éventuelles mesures prises en compte pour vérifier la validité interne et externe lors des différentes phases d'élaboration du modèle.

Les résultats des analyses de sensibilité sont clairement présentés.

Analyse de sensibilité déterministe

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité univariées sont présentés dans un graphique de Tornado. Les sources des paramètres inclus dans le modèle sont présentés et documentés. Mais les choix des bornes ne sont pas toujours clairement argumentés, ni le choix des variations appliquées aux paramètres.

La variation du prix du trastuzumab emtansine (amplitude de variation de -50% à +8% du prix revendiqué) a une influence très importante sur les résultats de l'analyse. Conformément à ce que prévoit la notice de dépôt concernant les prix à tester, l'industriel a fourni une estimation du RDCR pour une série de 3 prix, compris dans une fourchette allant de 50% à 120% du prix revendiqué (-50%, -15%, 8%). Deux de ces prix sont inférieurs au prix revendiqué (-50% et -15%).

Comme indiqué ci-dessus, la prise en compte des pertes de reliquat fait également partie des facteurs qui influencent le plus les résultats du modèle. L'influence de ce facteur dépend du poids moyen et de la distribution du poids des patients.

Des analyses de sensibilité faisant varier le prix du trastuzumab emtansine ont été réalisées par la HAS en tenant compte de la modification du scénario de référence suite à l'échange technique. Pour une diminution du prix de 50% par rapport au prix demandé, le RDCR diminue de 52% (RDCR=92 127 €/QALY). Dans le scénario où la survie globale est extrapolée à partir des données observées à la date du 2^e cut-off et dans lequel les pertes de reliquat du trastuzumab emtansine sont prises en compte (comme dans le Tableau 7), pour une diminution du prix de 50% par rapport au prix demandé, le RDCR diminue de 54% (RDCR=104 324 €/QALY).

L'horizon temporel est de 10 ans dans l'analyse de référence ; l'industriel l'a fait varier à 7 ans et 15 ans. Une analyse de sensibilité sur un horizon temporel à 5 ans eut été informative.

Analyse de sensibilité probabiliste

Le nombre de simulations est méthodologiquement acceptable. L'analyse de sensibilité probabiliste est transparente et documentée. La présentation des graphiques est claire.

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats de l'analyse probabiliste sont présentés sous la forme de courbes d'acceptabilité. Les courbes d'acceptabilité montrent, qu'au prix revendiqué par l'industriel et sur la vie entière, des RDCR d'environ 212 000 et 235 000 €/QALY

sont respectivement associés à des niveaux de confiance (c'est-à-dire les probabilités que les RDCR soit inférieurs à ces valeurs) de 50% et 80%.

4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

Les éléments 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 7. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Modélisation			
Mesure et valorisation des états de santé			
extrapolation des données de survie globale réalisée, dans l'analyse de référence, à partir de la date du 1 ^{er} et non du 2 ^e cut-off d'analyse des données de survie globale	x		
Mesure et valorisation des coûts			
le gaspillage (perte du reliquat) du trastuzumab emtansine non pris en compte dans l'analyse de référence	x		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			

L'élément suivant, qui ne constitue pas *stricto sensu* une réserve mineure telle que définie ci-dessus, mérite cependant d'être souligné :

- en l'absence de données françaises, les données d'utilité ont été dérivées d'une étude étrangère (Royaume-Uni).

5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel avec la mention suivante « **les questions mentionnées en gras doivent être traitées en priorité.** »

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

► **Modélisation**

Dans les valeurs des paramètres de l'analyse de référence, pourquoi un horizon temporel de 10 ans a-t-il été choisi, alors qu'au moment de la soumission du dossier au Canada et en Australie, un horizon temporel de 7 ans était utilisé ?

Serait-il possible de refaire tourner le modèle avec les paramètres fixés aux valeurs suivantes pour l'analyse de référence et de commenter les résultats obtenus ? La présentation des courbes d'acceptabilité pour les différents prix est également requise avec ces nouveaux paramètres :

- Horizon temporel : 7 ans
- Poids moyens des patients : 64,8 kg (qui correspond au poids moyen des patients en France)
- Age moyen pour le calcul des utilités : 40 ans (qui correspond à l'âge moyen des répondants dans l'étude de Lloyd)
- Prise en compte de gaspillage (« *wastage* ») possible du produit

► **Mesure des résultats de santé**

Le modèle (à un horizon temporel de 10 ans) prédit que le Trastuzumab Emtansine permet de gagner en moyenne 0,72 années de vie dont 0,27 années sans progression et 0,45 années en état de progression.

Pourriez-vous commenter le fait que le bénéfice clinique en termes d'années de vie soit principalement identifié dans l'état progression, c'est-à-dire après l'arrêt du traitement ? Quelles justifications qualitatives et quantitatives peut-on apporter au fait que le bénéfice de santé soit plus élevé dans cet état ?

► **Présentation des résultats et analyses de sensibilité**

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste présentée par l'industriel, des précisions sont nécessaires sur la méthode de calcul des intervalles de confiance.

► **Autres questions**

Une figure présentant sur un même graphique les courbes extrapolées de survie globale et de survie sans progression pour les deux stratégies comparées (Trastuzumab Emtansine et Lapatinib + Capecitabine) est souhaitée.

Références

Dawood S *et al.* Prognosis of women with metastatic breast cancer by *HER2* status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *Journal of Clinical Oncology*; 2010 Jan 1;28(1):92.

Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

INCA. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Rapports & synthèses, ouvrage collectif. Boulogne-Billancourt. Avril 2010. Disponible sur : http://www.ecancer.fr/component/docman/doc_download/9584-survie-attendue-despatients-atteints-de-cancer-etat-des-lieux-2010

Lloyd A, Nafees B, Narewska J *et al.* Health utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* 2006 : 95, 683-690.

HAS

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