



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

HALAVEN[®] (Eribuline)
EISAI

Date de validation par la CEESP : 14 mars 2017

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1	Contexte de l'étude.....	4
1.2	Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	4
1.2.1	Analyse de l'objectif.....	4
1.2.2	Analyse coût-résultat	4
1.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	5
1.4	Données complémentaires.....	6
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	8
3.1	Objet de la demande	8
3.2	Produit et indication concernés par la demande.....	8
	Produit	8
	Indication	8
	Traitement du liposarcome et place de l'éribuline dans la stratégie thérapeutique	8
	Population cible	9
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
3.4	Historique du remboursement.....	10
3.5	Documents support de l'analyse critique	10
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	11
5.	Annexe 3 – Élément soulevant une réserve méthodologique majeure et contexte clinique	21
6.	Annexe 4 – Echange avec l'industriel	23

1. Avis de la CEESP

1.1 Contexte de l'étude

Le dossier présenté par le laboratoire Eisai, évalue l'efficience de l'éribuline (HALAVEN®) dans le traitement des patients atteints d'un liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription du laboratoire sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication¹ du produit pour laquelle l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau III.

Le chiffre d'affaires prévisionnel annuel toutes indications confondues a été estimé par l'industriel à 30 millions d'euros (TTC) après deux années de commercialisation.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

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

1.2.1 Analyse de l'objectif

L'objectif de l'étude est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en coût par année de vie gagnée en bonne santé (QALY) et en coût par année de vie gagnée de l'éribuline en France, par rapport à la dacarbazine et à la trabectedine dans le traitement des patients atteints de liposarcome ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anthracycline, et non éligibles à la chirurgie. Cet objectif, correspondant aux patients en 2^{ème} ligne de traitement et plus, est cohérent avec l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) revendiquée au remboursement.

Cependant, près de 90% des patients inclus dans l'essai pivot 309, qui soutient la demande de remboursement avaient reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur. La CEESP considère que l'efficience de l'éribuline ne peut pas être évaluée dans l'indication revendiquée (2^{ème} ligne et plus). La conclusion de la CEESP porte donc sur une population restreinte, correspondant aux patients de 3^{ème} ligne de chimiothérapie et plus.

1.2.2 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique de l'éribuline soulève une **réserve majeure**.

Cette réserve majeure porte sur l'exploration insuffisante de l'incertitude générée par les données d'efficacité de l'éribuline versus la dacarbazine dans l'essai pivot 309 : absence d'analyse de sensibilité déterministe et analyse de sensibilité probabiliste non satisfaisante.

Par ailleurs, l'analyse coût-résultat soulève quatre réserves méthodologiques importantes :

¹ Eribuline bénéficie également d'une AMM initiale obtenue le 17/03/2011 en monothérapie dans le traitement de 3^{ème} ligne et plus du cancer du sein localement avancé ou métastatique, et d'une extension d'indication avec une AMM obtenue le 27/06/2014 dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne.

- Les données sur lesquelles repose l'analyse médico-économique (patients principalement traités en 3^{ème} ligne et plus) ne permettent pas de répondre à l'objectif formulé par l'industriel (patients traités en 2^{ème} ligne et plus).
- La représentativité de la population simulée par rapport à la population qui sera effectivement traitée dans la pratique n'est pas assurée (nombre de lignes de traitement antérieures, ratio H:F). La pertinence de la population simulée et la transposabilité des résultats ne sont pas évaluables.
- La validité de la comparaison indirecte pour estimer les fonctions de survie n'est pas évaluable et le choix du traitement de référence pour appliquer les effets traitements relatifs n'est pas justifié.
- La méthodologie utilisée pour la valorisation des états de santé n'est pas correctement explicitée et repose sur la matrice de pondération du Royaume-Uni.

L'ensemble des réserves est détaillé dans le tableau des réserves.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

Le liposarcome, sous-type histologique des sarcomes des tissus mous, est une pathologie rare avec une incidence estimée à moins de 600 patients par an en France.

Comme précisé dans l'analyse de l'objectif, la conclusion de la CEESP porte sur une population restreinte par rapport à l'indication de l'AMM revendiquée au remboursement, c'est-à-dire les patients traités en 3^{ème} ligne de chimiothérapie et plus.

Par ailleurs, les traitements retenus dans le modèle (éribuline, dacarbazine et trabectedine) ne reflètent que partiellement la pratique courante. La pertinence de la dacarbazine en monothérapie comme comparateur est discutable. D'une part, ce comparateur n'est pas recommandé selon un schéma thérapeutique en monothérapie (cf. RCP²), d'autre part ce traitement n'est pas ou peu utilisé en France en 3^{ème} ligne de traitement (données de prescriptions et avis d'experts). Selon l'hypothèse la plus favorable, les deux comparateurs dacarbazine et trabectedine ne représentent que 20 % à 45 % de la prise en charge du liposarcome en 3^{ème} ligne de traitement, en France. Ces éléments limitent la portée des conclusions de l'analyse soumise.

Dans l'essai pivot 309, les analyses de l'efficacité de l'éribuline dans les sous-types histologiques étaient pré-spécifiées au protocole. Dans le sous-groupe liposarcome (n=143 patients), une amélioration significative de la survie globale (SG) a été observée avec un gain de 7,2 mois entre le groupe éribuline (15,6 mois) et le groupe dacarbazine (8,4 mois)³. Il a également été observé un gain statistiquement significatif de la survie sans progression (SSP) dans ce sous-groupe. Cette analyse est néanmoins discutable étant donné qu'il n'y avait pas de démonstration de l'effet d'éribuline versus la dacarbazine sur ce critère secondaire dans la population totale de l'essai.

Conclusion relative à l'évaluation soumise

Les données d'efficacité de l'essai pivot 309, essentielles à l'estimation de la valeur du RDCR de l'éribuline versus la dacarbazine, n'ont pas donné lieu à une analyse de sensibilité déterministe et leur exploration en analyse de sensibilité probabiliste n'est pas satisfaisante.

Les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficacité de l'éribuline dans la prise en charge des patients atteints de liposarcome ne sont pas réunis.

² RCP dacarbazine. Site ANSM. Répertoire des médicaments. Lien URL : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69656722&typedoc=R&ref=R0245553.htm>

³ HR=0,51 [0,35 ; 0,75] ; p=0,006

Les données d'efficacité de l'essai pivot 309, essentielles à l'estimation de la valeur du RDCR de l'éribuline versus la dacarbazine, n'ont pas donné lieu à une analyse de sensibilité déterministe et leur exploration en analyse de sensibilité probabiliste n'est pas satisfaisante.

Les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience de l'éribuline dans la prise en charge des patients atteints de liposarcome ne sont pas réunis.

1.4 Données complémentaires

Des données robustes d'efficacité (survie globale et survie sans progression) et de tolérance de l'éribuline spécifiquement dans le sous-groupe liposarcome versus les comparateurs pertinents en deuxième ligne de traitement et plus (notamment la trabectedine) sont indispensables pour évaluer l'efficience de ce traitement dans l'indication revendiquée au remboursement. Par ailleurs, des données permettant de décrire les caractéristiques de la population cible de l'éribuline en France sont également nécessaires.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux⁴.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1 : Synthèse des réserves

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
Les données sur lesquelles repose l'analyse médico-économique (patients principalement traités en 3 ^{ème} ligne et plus) ne permettent pas de répondre à l'objectif formulé par l'industriel (patients traités en 2 ^{ème} ligne et plus)		+	
Modélisation			
Absence d'évaluation de la représentativité de la population simulée par rapport à la population qui sera effectivement traitée dans la pratique (nombre de lignes de traitement antérieures, ratio H:F). La pertinence de la population simulée et la transposabilité des résultats non évaluables.		+	
L'exploration insuffisante de l'incertitude générée par les données d'efficacité de l'éribuline versus la dacarbazine dans l'essai pivot 309 : absence d'analyse de sensibilité déterministe et analyse de sensibilité probabiliste non satisfaisante.			++
La validité de la comparaison indirecte n'est pas évaluable et le choix du traitement de référence pour appliquer les effets traitements relatifs n'est pas justifié.		+	
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements indésirables	-		
La méthodologie utilisée pour la valorisation des états de santé n'est pas correctement explicitée et repose sur la matrice de pondération du Royaume-Uni.		+	
Validation du modèle			
Validation externe non réalisée	-		
Analyse de sensibilité			
Analyses manquantes ou non valides (autres que les analyses de sensibilité sur les données d'efficacité)	-		

⁴ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de l'éribuline (HALAVEN®) est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire EISAI dans le cadre d'une extension d'indication sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne les patients adultes atteints d'un liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) pour son indication ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel toutes indications confondues a été estimé par l'industriel à 30 millions d'euros TTC après deux années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Produit

L'éribuline (HALAVEN®) est un inhibiteur de la dynamique des microtubules appartenant à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine.

Indication

L'éribuline (HALAVEN®) est indiqué chez les patients adultes atteints d'un liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.

Le liposarcome est un sous-type histopathologique des sarcomes des tissus mous (STM). Les STM sont des affections rares, représentant moins de 1 % de l'ensemble des affections malignes chez l'adulte. Il s'agit d'un groupe hétérogène de cancers des tissus conjonctifs provenant de cellules mésenchymateuses et de leurs précurseurs.

Le laboratoire précise que les sarcomes des tissus mous avancés ou métastatiques, notamment les liposarcomes, en échec ou ne pouvant pas ou plus bénéficier d'un traitement par anthracyclines ou ifosfamides, sont des affections graves engageant le pronostic vital. Selon une étude rétrospective européenne, la survie globale des patients diagnostiqués avec un liposarcome non résécable avancés ou métastatique est de 75 % à 6 mois, 59 % à 1 an, et 37 % à 2 ans.

Traitement du liposarcome et place de l'éribuline dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations nationales et internationales portent sur les sarcomes des tissus mous, et ne sont donc pas spécifiques du sous-type histopathologique du liposarcome.

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique. Les molécules disponibles et ayant une efficacité sur les sarcomes des tissus mous, peu chimiosensibles, sont peu nombreuses.

- En première ligne, le traitement inclut les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association.
- Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments, la dacarbazine était très utilisée avant les années 2000. Elle est nettement moins utilisée aujourd'hui en pratique courante dans ce contexte et les recommandations européennes et américaines citent en option thérapeutique l'association dacarbazine/gemcitabine qui a montré un gain en survie globale et en survie sans progression par rapport à la dacarbazine seul dans une phase 2 et sans résultat spécifique dans la sous population des liposarcomes.

La trabectédine (YONDELIS) et le pazopanib (VOTRIENT) disposent d'une AMM dans ce contexte (à l'exception des liposarcomes pour le pazopanib).

Le laboratoire EISAI considère qu'Halaven® représente une nouvelle option thérapeutique dans le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résécable à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.

Population cible

La population cible de l'éribuline dans l'indication est définie, par l'industriel, comme l'ensemble des patients atteints d'un liposarcome avec des récurrences ou des métastases après un traitement local initial et traités avec une chimiothérapie en 2^{ème} ligne.

L'industriel estime une incidence de 3 600 cas de sarcomes des tissus mous par an, en excluant les GIST (tumeur stromale gastro-intestinale) et les ostéosarcomes, dont 16 % de liposarcome (n=576 patients).

Le pourcentage de patients avec des récurrences ou des métastases après un traitement local initial est estimé par l'industriel à 50 % (n=288 patients).

L'industriel estime que 90 % des patients ayant un sarcome des tissus mous avancés, sont traités avec une chimiothérapie en 1^{ère} ligne et que 75 % vont présenter des récurrences et être éligibles en 2^{nde} ligne, selon des avis d'experts.

L'industriel estime la population cible totale de l'éribuline dans l'indication concernée à environ 216 patients par an.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Eribuline a obtenu une AMM centralisée initiale le 17 mars 2011 dans le traitement en monothérapie en troisième ligne et plus du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à au moins deux protocoles de chimiothérapie ayant comporté une anthracycline et un taxane.

Puis, l'éribuline a obtenu une extension d'indication le 27 juin 2014 dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patients dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé soit en 2^{ème} ligne

Eribuline a obtenu l'AMM dans l'indication concernée par la demande le 2 mai 2016.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du liposarcome. Eribuline est déjà remboursé dans ses autres indications (premier avis favorable de la commission de la transparence le 20 juillet 2011 pour une inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour son indication dans le cancer du sein en 3^{ème} ligne de traitement et plus).

Le laboratoire revendique un PFHT de 320 € (326,72 € PPTTC), prix correspondant au prix actuel de la liste en sus. L'éribuline, solution injectable 0,44 mg/ml, existe sous 2 présentations (B/1 et B/6).

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient par an au prix revendiqué est de 11 200 € TTC.

3.5 Documents support de l'analyse critique

Quatre documents transmis lors du dépôt de dossier par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Un rapport de présentation ;
- Un rapport technique de l'étude d'efficience ;
- Une version électronique du modèle d'efficience au format Excel ;
- La bibliographie du rapport technique.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie et l'analyse critique tient compte de cette réponse.

Le dossier soumis à la CT a également été fourni.

L'analyse critique est jointe en annexe (annexe 2 : synthèse de l'analyse critique, annexe 3 : élément soulevant une réserve méthodologique majeure et contexte clinique).

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

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : Extension d'indication, demande de SMR important et ASMR de niveau III. Eribuline (Halaven®) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.

2^{ème} extension d'indication avec une AMM obtenue le 02/05/2016 par procédure centralisée – Pas ATU (AMM initiale obtenue le 17/03/2011 dans le traitement en monothérapie en troisième ligne et plus du cancer du sein localement avancé ou métastatique ; 1^{ère} extension d'indication avec une AMM obtenue le 27/06/2014 dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne.

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Objectif		
L'objectif de l'analyse est d'estimer l'efficience d'éribuline en évaluant le rapport coût-efficacité et coût-utilité d'éribuline chez des patients adultes atteints de liposarcome ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anthracycline, et non éligibles à la chirurgie avec comme comparateur la trabectédine et la dacarbazine.	Les données sur lesquelles repose l'analyse médico-économique (patients principalement traités en 3 ^{ème} ligne et plus) ne permettent pas de répondre à l'objectif formulé par l'industriel (patients traités en 2 ^{ème} ligne et plus)	Réserve importante
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : financeurs de soins de santé Les aides informelles ne sont pas considérées en raison d'un manque de données spécifiques à l'indication concernée.	Non conforme à la perspective collective mais correctement justifié	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière	Conforme	Pas de réserve
Actualisation : 4%	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : patients atteints de liposarcome au stade avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf pour les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement). Selon l'industriel, il n'existe pas de données françaises permettant de décrire la sous-population spécifique des patients atteints de liposarcome au stade avancé ou métastatique, en France.	Population d'analyse cohérente à celle de l'indication d'AMM et avec la demande de remboursement, i.e. les patients traités en 2 ^{ème} ligne et plus.	Pas de réserve

Comparateurs :

L'industriel précise qu'à ce jour, aucun traitement n'a démontré de bénéfice en termes de survie globale dans une étude randomisée de phase III chez des patients en 2ème ligne et plus quel que soit le type de sarcome des tissus mous.

Les traitements inclus dans le modèle sont :

Traitement	Posologie
Eribuline*	1,23 ⁵ mg/m ² en intraveineuse (IV) à J1 et J8, cycle de 21 jours
Dacarbazine*	850 ou 1 000 ou 1 200 mg/m ² en IV à J1, cycle 21 jours
Trabectédine (Yondelis®)	1,5 mg/m ² en IV J1, cycle de 21 jours

*Traitements évalués dans l'essai pivot 309

La sélection des comparateurs est fondée sur :

- 1- **une base de données CancerMPact®**, rapportant les parts de marché des traitements prescrits en 2ème ligne pour des patients atteints d'un sarcome des tissus mous en France (étude menée par Kantar Health en 2015, 17 cliniciens français ont renseigné un questionnaire)
- 2- **l'opinion de deux experts**
- 3- **une revue systématique de la littérature** (RSL) a été conduite pour identifier la disponibilité des données cliniques d'intérêt pour la comparaison indirecte de l'éribuline vs les alternatives thérapeutiques utilisées en pratique. Cette RSL a permis d'identifier deux études pouvant faire l'objet d'une comparaison indirecte grâce au bras dacarbazine. L'essai Demetri *et al.* (évaluant la trabectédine vs dacarbazine) a été retenu. L'essai évaluant l'association gemcitabine/dacarbazine versus dacarbazine (Garcia del Muro *et al.*) n'a pas été retenu car non spécifique au liposarcome.

Les avis d'experts (CancerMPact® et experts sollicités par l'industriel dans le cadre de l'échange technique) illustrent la grande hétérogénéité de la pratique clinique en deuxième ligne.

D'après la base des données CancerMPact® de Kantar Health, non spécifique du sous-type histologique liposarcome :

- la dacarbazine n'est pas prescrite en monothérapie en 2^{ème} ligne ni en 3^{ème} ligne de traitement ;
- la trabectédine représente 12% des parts de marché des traitements prescrits en 2^{ème} ligne chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous

Les comparateurs retenus ne reflètent que partiellement la pratique courante. Ceci est en partie lié à la grande hétérogénéité des traitements prescrits dans la pratique (plus de 17 stratégies ont été identifiées) et pour lesquels il n'existe pas de données cliniques spécifiques du sous-groupe liposarcome.

La pertinence de la dacarbazine en monothérapie comme comparateur est discutable. A noter que la posologie de la dacarbazine dans l'essai 309 diffère de la posologie recommandée en France (i.e. 250 mg/m² en IV de J1 à J5, en association à la doxorubicine, cycle de 21 jours). L'argumentaire de l'industriel aurait mérité d'être davantage étayé.

Le choix des comparateurs retenus dans le modèle est justifié. Les deux comparateurs retenus représentent entre 12 % et 55 % de l'ensemble des traitements prescrits en 2^{ème} ligne (selon les experts interrogés). Ceci est acceptable mais limite considérablement la portée des conclusions de l'analyse soumise, et ce d'autant plus que l'estimation de la part de comparateurs retenus est très incertaine (deux experts interrogés seulement).

Pas de réserve

⁵ Equivalent à 1,4 mg/m² d'éribuline mésylate

D'après l'opinion des deux experts interrogés, spécifiquement sur le sous-type liposarcome, la trabectédine et la dacarbazine représentent environ 30 à 55% des traitements prescrits en seconde ligne.

Parts de marché en 2ème ligne de traitement en France

	CancerMPact® ^a	Expert 1 ^b	Expert 2 ^b
Trabectédine	12%	25,5%	30-50%
Dacarbazine	NR	1,7%	5%
Doxorubicine	2%	3,4%	NR
Doxorubicine, ifosfamide	8%	NR	NR
Autres traitements à base de doxorubicine	9%	NR	NR
Doxorubicine liposomale	5%	NR	NR
Ifosfamide	0%	11,4%	20-30%
Gemcitabine	10%	4,4%	NR
Gemcitabine, dacarbazine (DTIC)	0%	NR	20%
Gemcitabine, docetaxel	15%	7,1%	10-20%
Paclitaxel	14%	NR	NR
Cyclophosphamide	NR	9,35%	NR
Etoposide	NR	7,5%	NR
Autres ^c	24%	21,5%	5%
Total	99%	91,85%	90-130%

^aSarcome des tissus mous ; ^bSpécifique du liposarcome ; Autres : Docétaxel, pazopanib, autres traitements à base d'ifosfamide, etc. ; NR : non reporté

Modélisation

Population simulée : population de patients du sous-groupe liposarcome de l'essai 309 (143 patients), essai de phase III comparant l'éribuline à la dacarbazine.

L'industriel précise que la population liposarcome de l'essai 309 comprend entre 1 % et 10 % de patients traités en 2ème ligne (selon que l'on exclut ou non les chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes) et entre 90 % et 99 % de patients en 3ème ligne et plus.

Dans la sous-population liposarcome, seulement 6 patients (8,5%) dans le bras éribuline et 11 patients (15,3%) dans le bras dacarbazine ont reçu une seule ligne de chimiothérapie antérieure (exclusion des traitements adjuvant et néoadjuvant).

La population simulée correspond donc pour la quasi-totalité à des patients traités en 3^{ème} ligne ou plus. Or la population d'analyse correspond à la population de l'indication, i.e. des patients traités en 2^{ème} ligne ou plus. En l'absence de démonstration de la comparabilité des patients traités en 2^{ème} ligne aux patients traités en 3^{ème} ligne ou plus (la comparaison avec l'essai de Garcia del Muro, non spécifique au liposarcome, proposée par l'industriel n'est pas valide ; et ce d'autant plus que l'industriel n'a pas retenu cet essai pour la comparaison indirecte de l'efficacité d'éribuline), la CEESP s'interroge

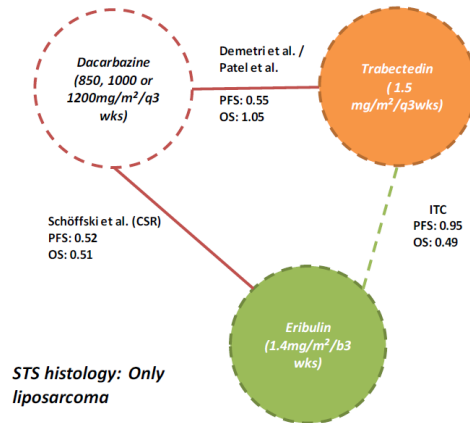
Réserve importante

Le modèle simule un patient moyen au cours du temps, dont les caractéristiques proviennent du sous-groupe liposarcome de l'essai 309. L'industriel précise que 15 % de patients français ont inclus dans la population totale de l'essai. Le pourcentage de patients français inclus dans le sous-groupe liposarcome n'est pas disponible. Les caractéristiques des 143 patients atteints de liposarcome de l'essai 309 sont comparées aux caractéristiques de patients atteints de STM issus de deux études françaises (Ducimetière et al. 2011, Italiano et al. 2010).	sur la recevabilité de l'extrapolation des résultats du modèle d'efficience à la population de l'indication (patients traités en 2ème ligne et plus). Dans l'essai 309, on observe une inversion du ratio H:F entre la population totale et la sous-population liposarcome (33% /67% vs 62%/38%). En l'absence de données françaises disponibles pour les patients atteints de liposarcome et du ratio H/F spécifique à ce sous-groupe dans la publication de Demetri <i>et al</i>, il n'est pas possible d'évaluer la représentativité de la population simulée par rapport à la population cible de l'éribuline en France. La pertinence de la population simulée dans le modèle par rapport à la population qui sera effectivement traitée dans la pratique courante n'est pas évaluable. Par ailleurs, la transposabilité en vie réelle des résultats issus de l'analyse médico-économique soumise ne sera applicable qu'aux patients traités en 3^{ème} ligne et plus.	
Modèle de type « aire sous la courbe »	Conforme	Pas de réserve
Etats du modèle : 3 états mutuellement exclusifs : l'état « survie sans progression (SSP) », l'état « survie post-progression (SPP) » et l'état « décès ». Hypothèses - Les cycles du modèle sont mensuels. - La SSP est un indicateur de la durée du traitement. Les patients passant dans l'état SPP arrêtent leur traitement. - Gaspillage des flacons : en analyse de référence, perte de reliquat - Doses de traitement : suivant le RCP	Conforme Conforme	Pas de réserve
Evènements intercurrents : Prise en compte : - des événements indésirables : distribution au cours du temps - des arrêts de traitements : à progression de la pathologie	Conforme	Pas de réserve
Gestion de la dimension temporelle : - <u>Durée des cycles</u> : 30 jours - <u>Durée de la simulation</u> : 5 ans. Dans l'essai 309, au 39ème mois (soit 3,25 ans) tous les patients de l'essai sont décédés. Il en est de même pour l'essai de Demetri <i>et al</i>. (trabectédine). - <u>Méthodes d'extrapolation</u> : aucune extrapolation réalisée car tous les patients de l'essai 309 sont décédés au 39^{ème} mois.	Acceptable Acceptable. A noter néanmoins l'absence de justification au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et de l'espérance de vie moyenne des patients atteints d'un liposarcome. L'absence d'extrapolation pour l'éribuline, la dacarbazine et la trabectédine sur la base des données de survie des patients dans les essais est acceptable.	Pas de réserve

Méthode d'estimation des proportions de patients par état Méthode d'aires sous la courbe : les nombres de patients dans chaque état à chaque cycle sont directement estimés à partir des courbes de SG et de SSP - <u>Proportion SSP</u> : la proportion de patients en vie et qui n'ont pas progressé (courbe de SSP) - <u>Proportion décès</u> : 1 - % courbe de SG - <u>Proportion progression</u> : % courbe SG – % courbe SSP	Conforme	Pas de réserve
Sources de données pour estimer les fonctions de survie <u>Eribuline et dacarbazine :</u> Etude : Essai pivot 309 <u>Méthodologie</u> : étude de phase III, randomisée (1 :1), multicentrique réalisée en ouvert comparant l'éribuline à la dacarbazine chez des patients adultes atteints d'un sarcome adipocytaire ou d'un leiomyosarcome incurable par chirurgie ou radiothérapie et ayant reçu au moins 2 traitements standards dont une anthracycline (n=452 patients inclus dans la population totale de l'essai / sous-groupe liposarcome : n=143). <u>Résultats du sous-groupe liposarcome :</u> - Survie globale (SG, critère principal) : supériorité d'éribuline vs dacarbazine avec un gain de médiane de survie globale de 7,2 mois (HR=0,511 [0,346 ; 0,753] ; p=0,006) - Survie sans progression (SSP) : supériorité d'éribuline vs dacarbazine avec un gain de médiane de SSP de 1,2 mois (HR=0,521 [0,346 ; 0,784] ; p=0,0015)	L'essai 309 présente des limites méthodologiques qui impactent le modèle médico-économique : - L'analyse dans le sous-groupe liposarcome était pré-spécifiée au protocole (stratification). Elle demeure néanmoins une analyse de sous-groupe réalisée sur un effectif de patients faible (143 patients, 71 patients traités par éribuline et 72 traités par dacarbazine) et pour laquelle aucune analyse de l'hétérogénéité de l'effet de l'éribuline n'a pu être réalisée par manque de puissance. - L'analyse de la survie globale dans le sous-groupe liposarcome est recevable (effet significatif d'éribuline versus dacarbazine dans la population totale de l'essai). - Il n'a pas été démontré d'effet significatif d'éribuline versus dacarbazine sur la survie sans progression. L'analyse de la SSP dans le sous-groupe liposarcome est discutable. - On observe une inversion du ratio homme/femme dans le sous-groupe liposarcome par rapport à la population totale de l'essai 309. Compte tenu d'un manque de puissance de l'essai 309, il n'est pas possible de réaliser des analyses par sous-groupe dans la sous-population liposarcome et donc d'en explorer l'impact. Compte tenu des limites décrites ci-dessus, l'analyse de l'efficacité de l'éribuline repose sur des données d'efficacité jugées exploratoires. Les données d'efficacité de l'essai pivot 309, essentielles à l'estimation de la valeur du RDCR de l'éribuline versus la dacarbazine, n'ont pas donné lieu à une analyse de sensibilité déterministe, alors que cela avait été explicitement demandé lors de l'échange technique. Les analyses de sensibilité probabilistes ne sont pas satisfaisantes.	Réserve majeure

Compareurs :**Eribuline et trabectédine :**

Réseau de comparaison indirecte :

Etude : Demetri et al. et Patel et al.

Méthodologie : étude de phase III randomisée (2 :1) réalisé en ouvert comparant trabectédine à dacarbazine chez des patients âgés de 15 ans et plus atteints de liposarcome ou d'un leiomyosarcome à un stade avancé après échec d'une chimiothérapie conventionnelle (n=518 / sous-groupe liposarcome : n=140). Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

Résultats du sous-groupe liposarcome :

- SG : la trabectédine est associée à un HR = 1,05 [0,69 ; 1,60] comparé à la dacarbazine.
- SSP : la trabectédine est associée à un HR = 0,55 [0,44 ; 0,70] comparé à la dacarbazine.

Méthode pour estimer les fonctions de survieEribuline et dacarbazine :

Les courbes de Kaplan-Meier de l'étude 309 ont directement été utilisées.

La stratégie utilisée comme référence pour évaluer les effets traitement relatifs est la dacarbazine. Il s'agit du comparateur direct et commun aux deux essais évaluant l'éribuline (essai 309) et la trabectédine (essai Demetri et al.)

Trabectédine : application des HR issus de la comparaison indirecte aux courbes de survie (SG et SSP) du bras éribuline.

Le choix de l'essai retenu pour la comparaison indirecte est acceptable.

L'essai de Demetri et al. présente des limites méthodologiques semblables à celle de l'essai 309 :

- Faibles effectifs du sous-groupe liposarcome (trabectédine 93 patients, dacarbazine 47 patients),
- Analyse de l'hétérogénéité de l'effet de trabectédine versus dacarbazine non disponible,
- Analyse de la survie globale dans le sous-groupe liposarcome discutable (l'effet de trabectédine n'a pas été démontré dans la population totale de l'essai).

Conforme

Le choix d'appliquer le HR aux courbes de survie du bras éribuline plutôt que de l'appliquer au bras dacarbazine (traitement de référence) n'est pas justifié. L'impact n'est pas exploré en analyse de sensibilité.

Réserve importante

Résultats de la comparaison indirecte : Les hazard ratio pour la comparaison indirecte ont été générés par la méthode Bucher <i>et al.</i> L'HR estimé pour la SSP est utilisé comme proxy de l'HR pour la SPP du fait de l'absence de données spécifiques pour le sous-groupe liposarcome dans l'étude Demetri <i>et al.</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HR utilisés dans le modèle</th> <th>HR SG</th> <th>HR SSP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>éribuline vs trabectédine</td> <td>0,49 [0,27 ; 0,86]</td> <td>0,95 [0,51 ; 1,77]</td> </tr> </tbody> </table>	HR utilisés dans le modèle	HR SG	HR SSP	éribuline vs trabectédine	0,49 [0,27 ; 0,86]	0,95 [0,51 ; 1,77]	Validité de la comparaison indirecte : l'hypothèse de stabilité des effets traitement entre les deux essais n'est pas vérifiable. En effet, les covariables d'interaction potentielles n'ont pas été identifiées en l'absence d'analyse de l'hétérogénéité de l'effet traitement dans les sous-groupes liposarcome des deux essais considérés. La distribution de ces variables d'interaction potentielles dans les essais n'est pas évaluable. Par ailleurs, la CEESP s'interroge sur la recevabilité de la comparaison entre les deux essais sachant que 50 % des patients de l'essai 309 ont reçu un traitement antérieur par trabectédine. En effet ces patients ne sont plus éligibles à ce traitement pour les lignes ultérieures, or la comparaison indirecte telle qu'elle a été effectuée, considère que tous les patients sont éligibles à un traitement par éribuline, trabectédine ou dacarbazine. Par ailleurs, les analyses en sous-groupe, réalisées sur la population totale de l'essai 309, montrent une tendance à un effet de l'éribuline plus marqué chez les patients ayant précédemment reçu de la trabectédine. Cela aurait mérité d'être discuté.	
HR utilisés dans le modèle	HR SG	HR SSP						
éribuline vs trabectédine	0,49 [0,27 ; 0,86]	0,95 [0,51 ; 1,77]						
Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents : événements indésirables 1- <u>Source</u> : les EI issus de la population totale des essais cliniques (essai 309 et Demetri <i>et al.</i>) ont été intégrés dans le modèle (i.e. non spécifique du sous-type histologique liposarcome). ➔ Le profil de tolérance de l'éribuline et de la dacarbazine dans la population totale et dans la population liposarcome étant similaire d'après l'industriel 2- <u>Règle de sélection</u> : les EI de grade 3 et 4 ayant une occurrence $\geq 5\%$ sur l'ensemble des patients de l'essai 309, i.e. sarcome des tissus mous, ont été retenus. 3- <u>les EI retenus sont</u> : anémie, fatigue, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie. 4- <u>Intégration dans le modèle</u> : une distribution par mois basée sur les données individuelles des patients de l'essai 309 a été utilisée pour simuler la survie des EI dans le modèle. La distribution de la prévalence des EI de l'éribuline est également appliquée aux comparateurs (dacarbazine et trabectédine). La distribution de l'EI « anémie » est présentée à titre d'exemple.	Plusieurs remarques : 1- l'argumentaire soutenant l'hypothèse d'un profil de tolérance similaire entre la population totale de l'essai et la sous-population liposarcome est jugé peu satisfaisant. 2- Le rapport présente des incohérences quant à la règle de sélection des EI et la liste des EI retenus. Il est mentionné dans le document de réponse à l'ET que « Le choix des EI retenus a été basé sur les EI de grade 3-4 rapportés dans l'étude 309 [...] Il s'agit d'une hypothèse conservatrice car elle est au bénéfice de la trabectédine. » Et il est indiqué dans le rapport technique, mis à jour suite à l'échange technique, que « les EI retenus pour l'analyse sont ceux ayant une fréquence supérieure à 5% dans l'une des études cliniques. » • Par ailleurs, la représentation des EI sélectionnés par rapport aux EI totaux n'est pas discutée. 3- l'EI « fatigue » a été inclut alors que l'EI « nausée » a été exclu, ces deux EI illustrent l'incohérence de sélection (cf. tableau ci-dessous).* 4- Approche acceptable cependant la dacarbazine devrait se voir appliquer sa propre distribution d'EI (disponible dans l'essai 309).	Réserve mineure						

Anemia

Month	Distribution of AE events across months	Eribulin % patients experiencing AE	Trabectedin % patients experiencing AE	Dacarbazine % patients experiencing AE
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
1	30.0%	2.1%	4.3%	3.6%
2	40.0%	2.8%	5.8%	4.8%
3	10.0%	0.7%	1.4%	1.2%
4	5.0%	0.4%	0.7%	0.6%
5	10.0%	0.7%	1.4%	1.2%
6	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
7	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
8	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
9	5.0%	0.4%	0.7%	0.6%
Total	100.0%	7.1%	14.4%	12.1%

EI	Eribuline	Trabect.	Dacar.
Fatigue	3,1%	5,9%	1,9%
Nausée	0,9%	5,3%	0,4%

Mesure et valorisation des résultats de santé**Valorisation des états de santé**

- Source : l'essai 309
- Questionnaire EQ-5D, administré aux patients dans l'essai 309
- Un modèle à effet aléatoire a été réalisé, permettant d'ajuster les valeurs d'utilité sur les caractéristiques des patients. Structure de la régression :

$$\text{Niveau d'utilité (EQ-5D)} = \text{Etat de santé (stable ou progression)} + \text{Histologie} + \text{région} + \text{nombre de traitement antérieur} + \text{âge} + \text{sexe} + \text{ECOG} + \text{EQ-5D à baseline} + \text{douleur abdominale} + \text{anémie} + \text{asthénie} + \text{dyspnée} + \text{fatigue} + \text{hyperglycémie} + \text{hypokaliémie} + \text{leucopénie} + \text{neutropénie} + \text{insuffisance respiratoire} + \text{infection urinaire}$$
- Valorisation avec la matrice de pondération du Royaume-Uni (SSP : 0,730 (SE 0,160) ; SPP : 0,669 (SE 0,150))
- Pour un même état de santé, les valeurs d'utilité sont les mêmes quel que soit le traitement.

Valorisation des événements indésirables

- Source : publication sur le sarcome des tissus mous (Villa et al. 2015)
- Les décréments d'utilité associés aux EIs reportés proviennent de plusieurs sources portant sur différentes pathologies (i.e. sarcome des tissus mous, carcinome des cellules rénales, cancer bronchique non à petites cellules)
- Pour chaque événement est calculée une valeur d'utilité qui est pondérée par la fréquence de l'évènement.

Valorisation des états de santé

- Le choix du questionnaire EQ-5D est conforme aux recommandations de la HAS.
- Le rapport sur les utilités est peu clair, la méthodologie est opaque (notamment pour le modèle à effet aléatoire)
- La valorisation par la matrice de pondération du Royaume-Uni n'est pas conforme aux recommandations de la HAS, d'autant plus que l'industriel a également produit les utilités valorisées par la matrice de pondération française suite à l'ET mais ne les a pas intégrées dans le modèle (augmentation de 7 % du RDCR).
- Acceptable

Réserve importante

Valorisation des événements indésirables

Approche acceptable

Mesure et valorisation des coûts

Les coûts directs sont pris en compte, à savoir :

- Coûts liés aux traitements : coût d'acquisition, d'administration et de transport, lié aux Els ;
- Coûts liés à la pathologie : suivi de la pathologie dans l'état SSP et dans l'état SPP, coût lié à la fin de vie pour l'état décès.

La prise en compte des coûts est conforme avec le guide méthodologique. Pas de réserve

Le prix de la trabectédine est très probablement surestimé, mais une analyse en scénario a été réalisée.
Les hypothèses sont acceptables

Poste	source
Coût d'acquisition	Trabectédine : prix liste en sus pour le cancer des ovaires Dacarbazine : intra-GHS
Coût d'administration (admin. + transport)	Administration : pondération public/privé GHM 28Z07Z et GHM 17M06T (ENCC ATIH 2015) Transport : rapport de la Cour des Comptes 2012
Coûts lié aux Els	Publications Banz et al. 2011 (cancer du poumon) et Mickisch et al. 2010 (cancer du rein)
Coût de suivi de la pathologie (identique en SSP et SPP)	Selon l'avis de trois experts : consultation oncologue, imagerie par résonance magnétique, tomographie par émission de positrons, scanner : site de l'assurance maladie
Coût de la fin de vie	Pondération public/privé GHM 23Z02Z et GHM 23Z02T (ENCC ATIH)

La quantification des ressources repose en partie sur des avis d'experts pour :

- les postes de dépense du suivi de routine ;
- la proportion de patients recevant des soins palliatifs en fin de vie.

Les coûts sont actualisés grâce à l'indice des prix à la consommation pour les revalorisations des pensions alimentaires, série hors tabac – ensemble des ménages

Un indice de prix à la consommation spécifique de la santé aurait été préférable.

Hypothèse :

- le coût d'un El lié à un traitement anticancéreux est identique quelle que soit la pathologie cancéreuse

Validation du modèle

Validation interne réalisée

Conforme

Pas de validation externe menée, faute de données disponibles

Une étude rétrospective européenne, citée dans le rapport technique, reporte des taux de survie à 6 mois, 1 an et 2 ans. *A minima*, une comparaison des sorties du modèle avec ces données était attendue.

Réserve mineure

Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe : taux d'actualisation, les coûts, les HR issu de la comparaison indirecte (éribuline vs trabectédine), les utilités et désutilités, la surface corporelle

Analyse de sensibilité probabiliste : les fonctions de survie, les coûts, la réduction de dose et durée de traitement, les utilités

Analyses en scénario :

- résultats non actualisés ;
- coût d'acquisition d'éribuline (-31,2% ; -12,5% et +9,375%) ;
- coût d'acquisition de trabectédine (de -20% à -60%) ;
- durée de traitement (1/ données issus de la base de données CancerM-Pact® : 4 cycles pour tous les traitements ; 2/ durée de traitement observée dans l'essai 309 pour la dacarbazine : 1,4 mois pour tous les traitements) ;
- partage de flacon ;
- prise en compte de traitements consécutifs après progression (hypothèse de 5 cycles) ;
- autres sources de données de coûts (étude de Mickisch *et al.*) ;
- prise en compte des EI : données issues de la comparaison indirecte d'éribuline vs trabectédine, aucun EI, tous les EI au premier cycle.

Analyses manquantes :

Scénario sur la durée de traitement en prenant la durée de traitement observée (*Time to discontinuation*, *TTD*) spécifique d'éribuline et de la dacarbazine (essai 309 spécifique liposarcome) et de la trabectédine (Patel *et al.* population totale)

Réserve mineure

Présentation des résultats et des analyses de sensibilité

Présentation des résultats désagrégés : critères principaux de santé, autres résultats cliniques simulés par le modèle, résultats sur les coûts

Conforme

Résultats de l'analyse coût-résultat

Analyse de sensibilité déterministe : résultats deux à deux (diagramme de Tornado et tableau)

Analyse de sensibilité probabiliste : plan coût efficacité et courbe d'acceptabilité multi-options selon l'approche du bénéfice net

Analyse en scénario : frontière d'efficience (+ courbe d'acceptabilité pour les scénarios de prix d'éribuline)

Commentaires généraux (si besoin)

De manière générale et comme demandé lors de l'échange technique, il aurait été souhaitable que le profil des experts sollicités soit davantage détaillé, d'autant plus que le recours à l'avis d'experts est récurrent dans ce dossier.

Plusieurs erreurs dans la section des résultats (à titre d'exemple : des tableaux identiques pour le scénario sans EI et tous les EI au premier cycle, des résultats différents entre le fichier Excel et le rapport technique, etc.)

5. Annexe 3 – Élément soulevant une réserve méthodologique majeure et contexte clinique

L'inscription au remboursement de l'éribuline est soutenue par l'essai pivot 309.

L'essai pivot 309 est une étude de phase III, randomisée (1 :1), multicentrique réalisée en ouvert comparant l'éribuline à la dacarbazine chez des patients adultes atteints d'un sarcome adipocytaire (liposarcome) ou d'un leiomyosarcome incurable par chirurgie ou radiothérapie et ayant reçu au moins deux traitements standards dont une anthracycline.

Les résultats de l'efficacité de l'éribuline versus la dacarbazine pour la population totale de l'essai et le sous-type histologique liposarcome sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Principaux résultats de l'essai pivot 309 (efficacité)

	Eribuline	Dacarbazine	HR [IC _{95%}]
Population totale (n=452)			
Survie globale	13,5	11,5	0,77 [0,62 ; 0,95] p=0,0169
Survie sans progression	2,6	2,6	0,88 [0,71 ; 1,09] p=0,23
Sous-groupe liposarcome (n=143)			
Survie globale	15,6	8,4	0,51 [0,35 ; 0,75] p=0,0006
Survie sans progression	2,9	1,7	0,52 [0,35 ; 0,78] p=0,0015

L'essai 309 présente des limites méthodologiques qui impactent le modèle médico-économique :

- L'analyse dans le sous-groupe liposarcome était pré-spécifiée au protocole (stratification). Elle demeure néanmoins une analyse de sous-groupe réalisée sur un effectif de patients faible (143 patients, 71 patients traités par l'éribuline et 72 traités par la dacarbazine) et pour laquelle aucune analyse de l'hétérogénéité de l'effet de l'éribuline n'a pu être réalisée par manque de puissance.
- Il n'a pas été démontré d'effet significatif d'éribuline versus la dacarbazine sur la survie sans progression dans la population totale de l'essai. L'analyse de la SSP dans le sous-groupe liposarcome est donc discutable.
- On observe une inversion du ratio homme/femme dans le sous-groupe liposarcome (H/F : 62 % / 38 %) par rapport à la population totale de l'essai 309 (H/F : 33 % / 67 %). Compte tenu d'un manque de puissance de l'essai 309, il n'était pas possible de réaliser des analyses de sous-groupe dans la sous-population liposarcome et donc d'en explorer l'impact.

Compte tenu des limites décrites ci-dessus, l'analyse de l'efficience de l'éribuline repose sur des données d'efficacité jugées exploratoires.

Les données d'efficacité de l'essai pivot 309, essentielles à l'estimation de la valeur du RDCR de l'éribuline versus la dacarbazine, n'ont pas donné lieu à une analyse de sensibilité déterministe et leur exploration en analyse de sensibilité probabiliste n'est pas satisfaisante.

Cette réserve majeure porte sur l'exploration insuffisante de l'incertitude générée par les données d'efficacité de l'éribuline versus la dacarbazine dans l'essai 309.

6. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel

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

Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées, l'ensemble des analyses de sensibilité mises à jour doit être fourni. Le rapport technique mis à jour suite à l'échange technique doit être fourni, en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le modèle Excel.

Analyse de référence

- 1- Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée en cohérence avec les demandes formulées dans la suite de ce document. Par rapport à l'analyse soumise, cette analyse de référence devra :**
 - a. Intégrer des pertes de reliquat (plus réaliste compte tenu de la population cible, et plus conservateur) ;
 - b. Utiliser l'approche la plus conservatrice pour la durée de traitement de l'éribuline et ses comparateurs (cf. Q9) ;
 - c. Considérer que les patients ne reçoivent plus de traitement à base de chimiothérapie mais uniquement des soins palliatifs suite à l'arrêt de l'éribuline ou ses comparateurs (i.e. pas de traitement ultérieur).

Toutes les modifications faites en réponse aux demandes devront être intégrées dans l'analyse de référence et, par extension, dans les analyses de sensibilité. Une justification est attendue si les modifications demandées ne sont pas apportées.

- 2- De façon générale, pouvez-vous fournir le mode de recueil des avis d'expert :**

- **Identification des données documentées par avis d'experts ;**
- **Critères de sélection des experts ;**
- **Nombre d'experts sollicités et nombre d'experts ayant répondu ;**
- **Déclaration de liens d'intérêts potentiels ;**
- **Méthode de recueil de leur avis ;**
- **Questions posées.**

Le recours à un unique expert limite la portée des informations recueillies. Il est attendu que vous confrontiez les réponses de cet expert avec celles d'autres experts.

Choix structurants de l'évaluation économique

Population d'analyse

1. La population d'analyse est cohérente avec l'indication d'AMM et de demande de remboursement (i.e. liposarcome en deuxième ligne et plus). Pouvez-vous décrire cette population d'analyse sur la base de données françaises (études observationnelles, registres, etc.) ?

Stratégies comparées

2. Pouvez-vous décrire la méthodologie générale de l'étude Kantar Health permettant d'estimer les parts de marché en France en 2^{ème} ligne de traitement et plus (tableau 9 du rapport technique). Pouvez-vous également préciser le nombre de médecins et le nombre de patients ayant participé au recueil des données en France ?
3. **Les données produites dans l'étude Kantar Health n'étant pas spécifiques du liposarcome, pouvez-vous documenter (par exemple sur avis d'experts) la répartition de tous les traitements prescrits en pratique clinique pour le liposarcome en France en 2^{ème} ligne et plus et en 3^{ème} ligne et plus ? Il est attendu que vous discutiez la part des comparateurs finalement retenus dans le modèle par rapport à cette pratique clinique en France.**
4. **Pouvez-vous justifier/discuter la pertinence de la dacarbazine en monothérapie comme comparateur et la posologie utilisée dans l'essai 309, sachant que :**
 - a. Seule la dacarbazine en association est recommandée dans le traitement du sarcome des tissus mous à la posologie de 250 mg/m² J1-5 (cycle de 21 jours) [RCP] ;
 - b. La dacarbazine en monothérapie n'apparaît pas dans l'étude de Kantar Health dans les traitements du sarcome des tissus mous en 2nd ligne ni en 3^{ème} ligne en France [Kantar Health Poster 2015] ;
 - c. Les recommandations ESMO positionnent la dacarbazine comme suit : « *After failure of anthracycline-based chemotherapy [...] dacarbazine has some activity as a second-line therapy (mostly in leiomyosarcoma and solitary fibrous tumour)* » [ESMO 2014].

Modélisation

Population simulée

5. **Pouvez-vous discuter la représentativité de la population simulée (sous-groupe liposarcome de l'essai 309) par rapport aux deux études observationnelles françaises (Ducimetière et al. et d'Italiano et al.) ?**
 - a. Pouvez-vous présenter succinctement la méthodologie de ces deux études ainsi que leur représentativité par rapport à la population qui sera traitée en France, en particulier par rapport au fait que ces deux études ne soient pas spécifiques du sous-groupe liposarcome.
 - b. Une comparaison avec des données spécifiques du sous-groupe liposarcome est attendue en incluant des paramètres cliniques clefs (les seuls paramètres âge et sexe sont insuffisants). Si aucune donnée (même européenne) n'est disponible, l'évaluation de la représentativité de la population simulée dans le sous-groupe liposarcome par rapport à une population atteinte de sarcome des tissus mous présente des limites importantes qui doivent être discutées.
 - c. La population simulée issue de l'essai 309 est principalement constituée de patients en 3^{ème} ligne de traitement et plus, critère d'inclusion spécifique de l'essai « *patients ayant reçu au moins deux traitements pour le sarcome dont un contenant de l'anthracycline* ». Ainsi, près de 90 % des patients de l'essai 309 (sous-groupe liposarcome) sont en 3^{ème} ligne de traitement et plus, or l'éribuline est positionnée en 2^{ème} ligne de traitement et plus dans la stratégie thérapeutique. Une discussion sur la comparabilité des patients entre la 3^{ème} et la 2^{ème} ligne est attendue (caractéristiques patients, facteurs pronostiques...), de même que sur la transposabilité des résultats en vie réelle.

Données cliniques

6. **Les données cliniques pour l'éribuline sont issues de l'essai clinique de phase III (essai 309) comparant l'efficacité et la tolérance de l'éribuline par rapport à la dacarbazine.**
 - a. Vous précisez que l'essai 309 n'avait pas la puissance nécessaire pour démontrer l'efficacité dans le sous-groupe liposarcome (randomisation stratifiée), notamment il n'est pas possible d'évaluer l'hétérogénéité de l'effet de l'éribuline dans les sous-groupes (âge, sexe, nombre de traitements antérieurs, grade de la tumeur, score de performance...) du fait d'effectifs trop faibles. **Une discussion sur la pertinence et la robustesse de ces données introduites comme données d'entrée du modèle est attendue.**
 - b. Seulement 6 patients dans le bras éribuline et 11 patients dans le bras dacarbazine sont traités en 2^{ème} ligne dans l'essai 309. Une discussion est attendue sur l'extrapolation de l'efficacité de l'éribuline, majoritairement estimée en 3^{ème} ligne et plus, aux patients traités en 2^{ème} ligne et plus.

Explication de la question : les analyses en sous-groupe dans la population totale sarcome des tissus mous de l'étude 309 montre une hétérogénéité de l'efficacité de l'éribuline versus la dacarbazine en fonction du nombre de lignes antérieures (figure S3 de l'annexe de la publication de Schöffski et al.).

Arrêt de traitement

7. Concernant les durées de traitement de l'éribuline et la dacarbazine dans l'essai clinique 309, pouvez-vous nous fournir :

- a. Les courbes de « time to treatment discontinuation (TTD) » et de SSP de l'éribuline sur un même graphique ;
 - b. Le nombre de patients toujours traités par éribuline après progression et la durée de traitement de l'éribuline après cette progression initiale (moyenne, médiane, min, max).
8. Pour chaque autre stratégie incluse dans le modèle (i.e. dacarbazine et trabectédine), pouvez-vous préciser la durée observée d'exposition au traitement dans les essais cliniques (essai 309 et essais cliniques des comparateurs utilisés dans la méta-analyse en réseau, MAR) et plus spécifiquement pour le sous-groupe liposarcome afin de comparer :
- a. La durée médiane d'exposition (i.e. durée avant arrêt de traitement, TTD) pour les stratégies évaluées (précisez quelle source est utilisée pour la dacarbazine, en la justifiant).
 - b. La durée médiane de survie sans progression.
9. Il est attendu que la TTD soit utilisée en analyse de référence pour modéliser la durée de traitement de l'éribuline et de ses comparateurs, ou l'approche la plus conservatrice.

Modélisation des données de survie

10. Méta-analyse en réseau : pouvez-vous décrire les caractéristiques des patients et les variables susceptibles d'être des covariables d'interaction avec l'effet traitement (pour le sous-groupe de liposarcome) ? **Il est attendu que vous fournissiez le rapport complet de la méta-analyse en réseau (description de la population, efficacité et tolérance) et que vous présentiez les éléments de discussion sur la validité de cette MAR.**
11. Pouvez-vous discuter d'avoir utilisé uniquement la méthode de Bucher ?
- 12. Les éléments fournis dans le rapport technique ne permettent pas de comprendre quelle est la stratégie utilisée comme référence pour évaluer les effets traitement relatifs. Pouvez-vous détailler le calcul des HRs intégrés dans le modèle pour chacun des comparateurs. Dans l'analyse de référence, il est attendu que les HRs soient estimés versus la dacarbazine.**
13. Comparer et discuter les durées médianes de SSP et SG de la dacarbazine entre les essais inclus dans la MAR.
- 14. Dans le fichier Excel du modèle, pourquoi les moyennes et non les médianes de SG et SSP sont-elles reportées ? Une correction est attendue le cas échéant.**
- 15. Validation des estimations : figures 4 et 5, respectivement SG et SSP pages 28/29 du rapport technique, avec la justification de la durée de simulation page 45 et le tableau 34 présentant les proportions de patients dans chacun des états à chaque cycle page 74/75. En effet, en l'absence d'extrapolation des données de survie, il est attendu que les données présentées dans ces différentes sections soient cohérentes. Une mise à jour (rapport et modèle) est attendue le cas échéant.**

	Eribuline	Dacarbazine
Données brutes essai 309 (figure 4 et 5, p. 28/29)	Figure 4 : 0 patient à risque au 39 ^{ème} mois Figure 5 : 0 patient à risque au 21 ^{ème} mois	Figure 4 : 0 patient à risque au 33 ^{ème} mois Figure 5 : 0 patient à risque au 15 ^{ème} mois
Justification de la	« En effet dans le bras	« Et dans le bras

durée de simulation (page 45)	éribuline de l'essai 309 seul 6% des patients sont en état stable au bout de 44 mois. Aucun patient n'était dans l'état SSP à 44 mois dans l'essai 309 »	dacarbazine 11% et 0% des patients étaient dans les états SSP et SPP respectivement, à 39 mois »
Proportions de patients dans chacun des états à chaque cycle (tableau 34, page 74/75)	« Dans le modèle tous les patients du bras éribuline et trabectedine sont décédés au 39 ^{ème} cycle... » (p.45)	« ... et tous les patients du bras dacarbazine [sont décédés] au 31 ^{ème} mois » (p.45)

Effets indésirables (EI)

16. Pour tous les comparateurs, les EI intégrés sont issus de la population sarcomes tissus mous, pouvez-vous discuter/ documenter (pour l'étude 309 pour laquelle vous disposez des données des patients) que les profils de tolérance sont comparables entre le sous-type liposarcome et la population totale sarcome des tissus mous ?
17. Pouvez-vous préciser, pour les deux bras des deux essais cliniques pris en compte : i) la durée d'exposition au traitement des patients (cf. RT p.35), ii) le temps de suivi des patients pour la collecte des EI ?
18. Concernant la sélection des EI, pouvez-vous expliquer pourquoi :
 - a. Les augmentations des ALAT et des ASAT de grade 3-4 n'ont pas été incluses alors qu'il est reporté une occurrence supérieure à 5 % pour les deux bras dans la publication de Demetri et al. ?
 - b. Dans le tableau 13 intitulé 'Evénements indésirables ayant une fréquence supérieure à 5%' » (cf. RT p.47), les EI anorexie et hypertension sont reportés avec une fréquence à 0 % pour tous les comparateurs. Comment justifiez-vous leur inclusion ?
19. Pouvez-vous comparer et discuter le profil de tolérance de la dacarbazine dans les deux essais inclus dans la MAR ?
- 20. Pouvez-vous décrire la distribution des EI dans l'essai 309 et l'intégration de cette distribution dans la modélisation ? Il est attendu que vous présentiez :**
 - a. Les données brutes (incidence des EI par mois) ;
 - b. Les calculs (notamment l'obtention de la valeur « 151,80 » (*Exposure calculation for cycle transition formula*), intégrée dans le fichier Excel du modèle) ;
 - c. Les hypothèses formulées (tel que « *severity of AE was assumed to be the same between trials and therefore duration of eribulin exposure was used to calculate monthly probability* »).

Il est attendu que vous développiez la méthodologie abordée dans le rapport technique (p.59).
21. Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'EI (de tous grades, et plus spécifiquement de grade III-IV) représentés dans le modèle par rapport à l'ensemble des EI rapportés dans les essais sélectionnés pour chaque stratégie en rapportant : i) les pourcentages totaux d'EI liés au traitement rapportés dans les études sélectionnées, ii) les pourcentages d'EI finalement retenus dans le modèle.

Données d'utilité

22. Pouvez-vous fournir plus de détails sur le recueil de la qualité de vie dans l'essai clinique 309 (ex : fréquence, nombre de patients, les événements indésirables observés au moment du recueil) et les calculs ayant permis d'obtenir les utilités utilisées en analyse de référence ?
23. Etant donné que le questionnaire EQ-5D-3L a été utilisé dans l'essai 309 pouvez-vous produire les données d'utilité à partir de la matrice de pondération française ?
24. Une justification et description détaillées de la méthode utilisée pour le calcul des utilités à partir de l'essai 309 est attendue (i.e. modèle à effets aléatoires, choix des variables introduites dans le modèle de régression).

Données de coûts

25. L'approche retenue pour le calcul du coût d'administration associe des coûts de nature différente (GHM et GHS). Il est attendu que seuls les coûts issus des GHM soient utilisés, même en cas de taux de sondage inférieur à 20 %.
26. Pouvez-vous appliquer des coûts de transport à la prise en charge des EI et aux examens/consultations de suivi ?
27. Effets indésirables : pouvez-vous décrire les quatre sources identifiées pour renseigner le coût des EI et développer l'argumentaire pour la sélection des sources utilisées en analyse de référence ?

Explication de la question : Pour la description des sources, il est attendu que vous développiez la méthode de recueil des données de coût, l'année de collecte et de valorisation des coûts, le pays, les postes de coût pris en compte, ambulatoire/hôpital, la perspective, etc. Pour l'argumentaire pour la sélection des sources, il est attendu une discussion sur les avantages et les limites de chaque source.

Résultats

28. Pouvez-vous présenter les résultats désagrégés pour les QALYs (i.e. par état de santé et décrétement d'utilité associé aux événements indésirables) en complétant le tableau ci-dessous :

QALYs : résultats désagrégés par état de santé / événements indésirables

QALYs	Eribulin	Trabectedin	Dacarbazine
SSP			
SPP			
EI			
QALYs totaux	0,921	0,555	0,552

29. Pouvez-vous présenter le lien entre le prix revendiqué de l'éribuline et le RDCR de l'analyse de référence :
- Sous la forme d'un graphique (prix en abscisse et RDCR en ordonnée)
 - Sous la forme d'une équation, $y = ax + b$, (y étant le RDCR, x le prix revendiqué, a et b les constantes issues des choix méthodologiques de l'analyse de référence)

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes

30. La discussion sur les analyses de sensibilité déterministes (cf. rapport technique page 83) présente des incohérences. Pouvez-vous approfondir cette discussion sur l'impact des valeurs de HR de la trabectedine en présentant les résultats désagrégés (i.e. QALYs, coûts, RDCR).
31. Discuter le choix des +/- 20 % de variation plutôt que les bornes des intervalles lorsque disponible. Le guide recommande d'utiliser des valeurs probables plutôt qu'une variation arbitraire. Par exemple pour les utilités, faire varier en utilisant l'écart-type ; pour le coût des EI prendre les données issues d'autres publications (Mickisch et al. 2010), etc.
- 32. Il est attendu que soit explorée en analyses de sensibilité déterministes, l'incertitude sur les données de survie (SG et SSP) des estimations des effets traitements relatifs de toutes les interventions du modèle en testant les bornes des intervalles de confiance des HRs issus de l'essai 309 et de la méta-analyse en réseau.**
33. Fin de vie : pouvez-vous développer l'argumentaire autour des 10 % et tester cette valeur en analyse de sensibilité ?

Analyses de sensibilité probabilistes

34. Page 71 du rapport technique, pouvez-vous justifier l'utilisation de la loi normale pour les coûts ?
35. Il est attendu une présentation des courbes d'acceptabilité pour l'ensemble des stratégies comparées selon la méthode du bénéfice net et non deux à deux vs la stratégie précédente sur la frontière d'efficacité.

Analyse en scénario

Note : pour les analyses en scénario mentionnées ci-dessous, il n'est pas nécessaire de fournir les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes correspondantes.

- 36. Concernant le coût d'acquisition de trabectédine, pouvez-vous tester plus de valeurs de baisse de prix (-20 % ; -30 % ; -40 % ; -50 % ; - 60 %). Il est attendu que les résultats pour ces différents scénarii soient présentés comme dans le tableau 47 page 94/95 du rapport technique. De plus, une discussion sur l'hypothèse retenue en analyse de référence est attendue ainsi que l'impact des variations du prix de trabectédine sur les résultats.**
37. Pouvez-vous tester un scénario sans perte de reliquat (partage de flacon) ?
38. Concernant la durée de traitement de l'éribuline, pouvez-vous tester un scénario intégrant l'approche alternative à celle utilisée dans l'analyse de référence (i.e. soit durée de traitement jusqu'à progression, soit la TTD).
39. Pouvez-vous tester un scénario intégrant des cycles de traitements ultérieurs suite à l'arrêt de l'éribuline ou ses comparateurs ?
40. Pour tester l'impact des EI sur le résultat du modèle, pourriez-vous tester toutes les options disponibles dans le modèle, i.e. : i) valeurs issues de la comparaison indirecte ; ii) aucun EI ; iii) tous les EI au premier cycle.

~



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