



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

VECTIBIX[®]
(panitumumab)
AMGEN

Date de validation par la CEESP : 27 mai 2014

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

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	5
1.2.1 Objectif de l'évaluation	5
1.2.2 Méthode d'évaluation	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	6
1.4 Données complémentaires.....	6
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	7
2.1 Objet de la demande	7
2.2 Produit et indication concernés par la demande.....	7
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	8
2.4 Historique du remboursement.....	8
2.5 Documents support de l'analyse critique	9
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 les auteurs.....	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 les auteurs	10
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	11
3.3 La modélisation	13
3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	13
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	16
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	19
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	19
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	20
3.5 Mesure, valorisation et calcul des coûts	21
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	21
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	25
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	26
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	26
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	29
3.7 Remarques générales	31
4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique	32
5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	33
Bibliographie	36

Liste des abréviations

ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BSC	Best Supportive Care
CCRm	Cancer Colorectal métastatique
CEESP	Commission Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CT	Commission de la Transparence
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
HAS	Haute Autorité de Santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality AdJusted Life Year
RDCR	Rapport Différentiel Coût-Résultat
SMR	Service Médical Rendu
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée évalue le rapport différentiel coût-résultat (RDCR) du panitumumab (VECTIBIX®) versus bevacizumab (AVASTIN®), en 1^{ère} ligne de traitement et en association à un protocole de chimiothérapie (mFOLFOX 6), chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène RAS non muté (type sauvage).

Panitumumab est une thérapie ciblée¹ pour le cancer colorectal métastatique, dont la prescription est conditionnée à la recherche de marqueurs prédictifs.

Cette évaluation soutient une demande de modification d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités :

« Panitumumab est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un CCRm exprimant un statut RAS non muté (type sauvage) :

- en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ;
- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients ayant reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) ;
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. »

Dans cette indication, l'industriel revendique une ASMR de niveau III.

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

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

1.2.1 Objectif de l'évaluation

L'objectif de l'évaluation économique proposée par l'industriel est d'estimer le rapport coût-résultat du panitumumab (VECTIBIX®) dans son indication de 1^{ère} ligne versus bevacizumab (AVASTIN®).

Cet objectif ne correspond pas aux préoccupations du décideur. L'étude ne permet pas :

- d'évaluer l'efficience d'un meilleur ciblage des patients, en ne retenant comme population d'analyse que la sous-population RAS non muté ;
- d'évaluer l'efficience du produit dans la prise en charge des patients RAS non muté, du fait de l'absence des autres stratégies envisageables ;
- d'évaluer l'efficience du produit dans la prise en charge des patients en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement.

1.2.2 Méthode d'évaluation

La méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative au panitumumab (VECTIBIX®) soulève une réserve majeure, concernant les données d'efficacité qui sont issues d'un essai clinique de faible niveau de preuve réalisé sur un échantillon d'une population dont la représentativité avec la population cible française est très incertaine.

¹ Dans cette annexe, le terme de thérapie ciblée renvoie à des médicaments qui bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses, en l'occurrence pour ce produit, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF).

Cette réserve compromet la validité du RDCR rapporté dans l'étude.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

La CEESP prend acte de l'objectif défini par l'industriel, mais considère que l'étude réalisée ne permet pas de répondre :

- à la question de l'efficience d'un meilleur ciblage des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique KRAS non muté, objet de la demande de modification de l'indication du produit. Elle prend note de l'étude complémentaire apportant des premiers éléments en faveur d'une amélioration du rapport coût-résultat de panitumumab (VECTIBIX®)+FOLFOX versus FOLFOX par un meilleur ciblage des patients éligibles ;
- à la question de l'efficience du produit dans la prise en charge des patients avec un statut mutationnel RAS non muté (type sauvage) connu en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement.

En conséquence, la CEESP conclut que le panitumumab (VECTIBIX®) n'a pas, à ce jour, apporté les éléments nécessaires à la démonstration de son efficience dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique pour l'ensemble des indications revendiquées. La CEESP regrette que, compte tenu des délais, les données sur le comparateur médicalement pertinent n'aient pu être obtenues et qu'une évaluation médico-économique répondant aux deux questions soulevées par la demande de modification d'indication n'ait pu être présentée.

Par ailleurs, la réserve méthodologique majeure soulevée lors de l'expertise ne permet pas d'interpréter le RDCR de panitumumab (VECTIBIX®) versus bevacizumab (AVASTIN®).

1.4 Données complémentaires

Afin de documenter l'intérêt économique d'un meilleur ciblage des patients dans la stratégie actuelle de prise en charge, une étude médico-économique est attendue sur une population KRAS sauvage, permettant d'évaluer l'efficience de la stratégie de ciblage de la population avec panitumumab en prenant comme comparateurs les autres stratégies médicalement pertinentes. La définition des comparateurs en termes de stratégie permettra une évaluation comparative des stratégies de ciblage de la population et de non ciblage de la population associées au cetuximab et au panitumumab.

Il est attendu que le futur modèle tienne compte de l'ensemble des réserves soulevées dans le cadre de la présente analyse critique, en particulier concernant la qualité de la preuve sur l'efficacité du produit.

Il est attendu un recueil des données de survie en vie réelle à moyen terme.

La CEESP souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée permettant de documenter tout ou partie des limites relevées.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique du panitumumab (VECTIBIX®) est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire AMGEN S.A.S. en complément d'une demande de modification d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

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

- l'industriel revendique une ASMR III ;
- le montant annuel remboursé a été estimé à [REDACTED] après deux années de commercialisation ;
- l'industriel ne revendique pas d'impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie.

Spécificité de la demande

Panitumumab est une thérapie ciblée² pour le cancer colorectal métastatique, dont la prescription est conditionnée à la recherche de marqueurs prédictifs.

La présence de certaines mutations génétiques a une valeur prédictive négative de la réponse au traitement par panitumumab associé à une chimiothérapie en termes de survie sans progression et de survie globale. Jusqu'à présent, le statut mutationnel KRAS (exon 2) était le seul biomarqueur du traitement du CCRm prédictif de réponse aux anti-EGFR³ (panitumumab et cetuximab).

Des données cliniques complémentaires sur panitumumab ont confirmé l'hypothèse que des mutations supplémentaires des gènes RAS sont également prédictives d'effets délétères de l'association de panitumumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine.

Au moment du dépôt de dossier, panitumumab était le seul anti-EGFR à avoir obtenu une AMM tenant compte de ces nouvelles données cliniques. Des données concernant le cetuximab (ERBITUX®) et confirmant une absence d'effet chez les patients présentant une mutation RAS ont été présentées lors du congrès européen de cancérologie en septembre 2013. Le cetuximab (ERBITUX®) a obtenu une AMM centralisée pour la même indication en décembre 2013.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Panitumumab est un anticorps monoclonal anti-EGFR. Il se présente en solution pour perfusion dosée à 20 mg/ml, en flacons de 100 mg (5ml), 200 mg (10ml) et 400 mg (20ml). Les tarifs unitaires respectifs au 30 mai 2013 sont respectivement de 387 €, 774 € et 1548 €.

Le domaine thérapeutique concerné est le cancer colorectal métastatique (CCRm), affection grave qui engage le pronostic vital. En France métropolitaine, l'incidence du CCRm est estimée à 42 200 nouveaux cas par an (chiffre 2012, INCA) et la prévalence partielle à 5 ans⁴ est estimée à 56 600 cas chez les femmes et 64 300 chez les hommes (chiffres 2008, INCA).

² Dans cette annexe, le terme de thérapie ciblée renvoie à des médicaments qui bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses, en l'occurrence pour ce produit, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF).

³ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, récepteur du facteur de croissance épidermique). Glycoprotéine transmembranaire dont la stimulation augmente la prolifération cellulaire tumorale, l'invasion et la migration, et l'inhibition de l'apoptose (mort cellulaire programmée).

⁴ La prévalence partielle à 5 ans correspond au nombre de personnes ayant eu un diagnostic de cancer au cours des 5 années précédentes et toujours en vie. Cet indicateur permet d'approcher plus précisément le nombre de patients nécessitant des soins.

Indication concernée par la demande

« Panitumumab est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un CCRm exprimant un statut RAS non muté (type sauvage) :

- en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ;
- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients ayant reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) ;
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. »

Population de l'indication

L'industriel retient une prévalence de 60 400 cas (chiffre BVA, panel de prescription). La maladie est métastatique chez 50% de ces patients, avec un statut mutationnel RAS dans 50% des cas. Le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement par panitumumab dans la nouvelle indication est estimé à environ 15 000 personnes.

Dépense annuelle

L'industriel estime la dépense annuelle à [REDACTED].

Cette estimation repose sur les données suivantes : la population rejointe de l'ancienne indication (2 350 patients) ; le coût moyen d'une cure de panitumumab (1735,66 €, données PMSI 2012) ; le nombre moyen de cures de traitement par an et par patient (7,3, données Kantar Health 2011).

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

03 décembre 2007 : autorisation de mise sur le marché selon une procédure centralisée, délivrée par l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement des patients adultes atteints d'un CCRm exprimant l'EGFR ayant un gène KRAS non muté (type sauvage), en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

10 novembre 2011 : autorisation conditionnelle de mise sur le marché (procédure centralisée EMA) avec extension d'indication aux traitements de première et seconde ligne des patients adultes atteints d'un CCRm exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) :

- en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ;
- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients ayant reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) ;
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

25 juillet 2013 : changement de libellé d'AMM (procédure centralisée EMA), cf. ci-dessus.

2.4 Historique du remboursement

Juin 2008 : inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, avec prise en charge en sus des prestations hospitalières. L'avis de la Commission de la Transparence (CT) conclut à un SMR important et une ASMR V.

Octobre 2012 : dans le cadre de l'extension d'indication, l'avis de la CT conclut à un SMR important et une ASMR V.

2.5 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique porte sur quatre documents transmis par l'industriel.

- Rapport de présentation du produit et de l'étude médico-économique (méthode et principaux résultats).
- Rapport technique de l'étude médico-économique: « A cost-effectiveness analysis of Panitumumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer patients with wild-type RAS. Final report: PEAK RAS Analysis. November 11, 2013. Amgen Inc, Thousand Oaks. »
- Version électronique du modèle économique au format Excel.
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 28 janvier 2014.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier.

- Dossier technique en vue d'une soumission à la CT, Octobre 2013.
- Publications citées dans le rapport technique.
- Données complémentaires de l'essai PEAK.

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

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

3.1 Objectif de l'étude économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette modélisation économique est d'évaluer, en 1^{ère} ligne de traitement, le rapport différentiel coût-résultat (RDCR) en France du traitement par panitumumab (VECTIBIX®) comparé au traitement par bevacizumab (AVASTIN®), en association à un protocole de chimiothérapie (mFOLFOX 6), chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant le gène RAS non muté (type sauvage).

Une analyse complémentaire est apportée afin d'illustrer l'intérêt économique d'un meilleur ciblage. Cette analyse est fondée sur les données de l'essai PRIME comparant panitumumab+FOLFOX versus FOLFOX dans la population KRAS sauvage et la sous-population RAS sauvage. Sur la population KRAS sauvage, le RDCR de panitumumab+FOLFOX versus FOLFOX est estimé à 94 000 € par QALY, tandis que le RDCR estimé sur la sous-population RAS sauvage est estimé à 67 000 € par QALY.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif de la modélisation économique proposée par les auteurs est d'évaluer le RDCR de panitumumab versus bevacizumab en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients ciblés RAS non muté. La question d'intérêt pour le décideur est celle de l'efficience de la stratégie panitumumab chez les patients RAS non muté dans la prise en charge des patients KRAS non muté atteints d'un CCRm. L'objectif proposé est donc inadapté au regard des attendus d'une évaluation médico-économique en termes d'aide à la décision car il ne permet pas :

- d'évaluer l'efficience d'un meilleur ciblage des patients, en ne retenant comme population d'analyse que la sous-population RAS non muté ;
- d'évaluer l'efficience du produit dans la prise en charge des patients RAS non muté, du fait de l'absence des autres stratégies envisageables ;
- d'évaluer l'efficience du produit dans la prise en charge des patients en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement.

Concernant l'analyse complémentaire proposée, elle ne peut constituer une démonstration de l'efficience d'un meilleur ciblage des patients.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

L'analyse mise en œuvre est de type coût-utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé. Elle est complétée par une analyse de type coût-efficacité retenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat de santé.

► La perspective

Le rapport se réfère au guide HAS pour définir une « *french health collective perspective* ».

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est la durée de vie d'un patient avec un cancer colorectal métastatique.

Le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts est de 4% par an.

► La population d'analyse

La population d'analyse est constituée des patients adultes atteints d'un CCRm avec un statut mutationnel RAS non muté, non préalablement traités par une chimiothérapie.

Il n'était pas possible d'inclure dans la population d'analyse les patients engageant une 2nde ou 3^{ème} ligne de traitement par manque de données dans la population RAS sauvage.

Les auteurs n'ont pas distingué de sous-population particulière.

► Les stratégies comparées

L'industriel cite la Commission de la Transparence, qui retient le cetuximab (ERBITUX®) comme le comparateur cliniquement pertinent, bevacizumab (AVASTIN®) disposant d'une indication plus large, non restreinte aux tumeurs exprimant le gène KRAS non muté.

L'analyse retient le bevacizumab (AVASTIN®) comme seul comparateur. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF⁵, indiqué chez les patients adultes atteints de CCRm en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. L'indication de bevacizumab dans le CCRm n'est donc pas restreinte aux tumeurs exprimant le gène RAS.

La non prise en compte des autres alternatives thérapeutiques dans le modèle est justifiée dans le rapport de présentation.

- Les protocoles de chimiothérapie non ciblée à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan. Le rapport précise que cette alternative n'est pas retenue comme pertinente au vu des recommandations thérapeutiques actuellement en vigueur (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, SNFGE), et à la lumière des faibles parts de marché (<5% pour la chimiothérapie seule).
- Le cetuximab (ERBITUX®) est un anticorps anti-EGFR de la même classe thérapeutique que panitumumab. Cette alternative n'est pas retenue dans l'analyse en raison de la non disponibilité des données chez les patients avec un statut RAS non muté, au moment de la préparation du dossier par l'industriel. [REDACTED]

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

L'analyse principale de type coût-utilité, complétée par une analyse de type coût-efficacité, est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement. La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition.

Cependant, l'impact sur les conclusions du modèle peut être anticipé comme marginal.

⁵ VEGF (Vascular endothelial growth factor, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est conforme aux recommandations de la HAS puisqu'il a été choisi de suivre les patients sur leur vie entière.

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients atteints d'un CCRm avec un statut mutationnel RAS non muté (type sauvage) connu, sans antécédent de chimiothérapie. Cette population est cohérente avec l'objectif de l'évaluation économique tel que défini par l'industriel.

Il est à noter cependant :

- que cette population d'analyse ne couvre pas la totalité de la population d'indication de panitumumab. Le dossier de modification des conditions d'inscription concerne également les indications en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement chez ces mêmes patients ;
- que cette population d'analyse ne permettrait pas d'estimer l'impact en termes de bénéfices cliniques et de coûts d'un meilleur ciblage de la population recevant le traitement. La population d'analyse pertinente aurait été l'ensemble des patients KRAS non mutés, avec deux sous-populations RAS sauvage et RAS muté.

Par ailleurs, une analyse en sous-groupe permettant de distinguer les patients avec métastases résécables aurait été justifiée compte tenu des caractéristiques de ces patients en termes d'espérance de vie et du fait que les alternatives thérapeutiques sont différentes chez ces patients.

► Les stratégies comparées

Toutes les alternatives thérapeutiques ont été identifiées et les arguments sur lesquels reposent l'inclusion ou l'exclusion d'une option thérapeutique sont exposés dans le rapport de présentation.

En revanche, la pertinence de ces arguments est questionnable.

Concernant l'option d'une chimiothérapie seule, deux points de cohérence sont à préciser :

- cette option n'est pas retenue dans l'évaluation médico-économique alors qu'il s'agit du comparateur de l'essai clinique⁶ sur lequel s'est appuyée la demande de modification de l'AMM auprès de l'EMA ainsi que la demande de modification des conditions d'inscription auprès de la Commission de la Transparence en faveur d'une ASMR III ;
- l'argument sur les parts de marché n'est en soi pas suffisant : ce n'est pas parce qu'une stratégie est moins utilisée en pratique qu'elle n'est pas sur la frontière d'efficience.

Les recommandations françaises (SNFGE) précisent qu'une chimiothérapie ou biothérapie seule sont recommandées uniquement chez des patients spécifiques (métastases résécables, environ 8% des CCRm). Cette option peut donc être considérée comme non médicalement pertinente sur l'ensemble des patients RAS sauvage, mais elle aurait été justifiée dans une analyse en sous-groupe.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁶ Analyse rétrospective prédéfinie de l'étude pivot 20050203 (étude PRIME randomisée en double aveugle évaluant l'association VECTIBIX®+FOLFOX versus FOLFOX).

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de Markov. Les auteurs justifient ce choix au regard des modèles médico-économiques précédemment développés dans le domaine du CCRm ou de stade avancé, au Canada (Hedden *et al.* 2012), aux Etats-Unis et en Allemagne (Vijayaraghavan *et al.* 2012), en Suisse (Blank *et al.* 2011) et au Japon (Shiroiva *et al.* 2010).

Description des états du modèle

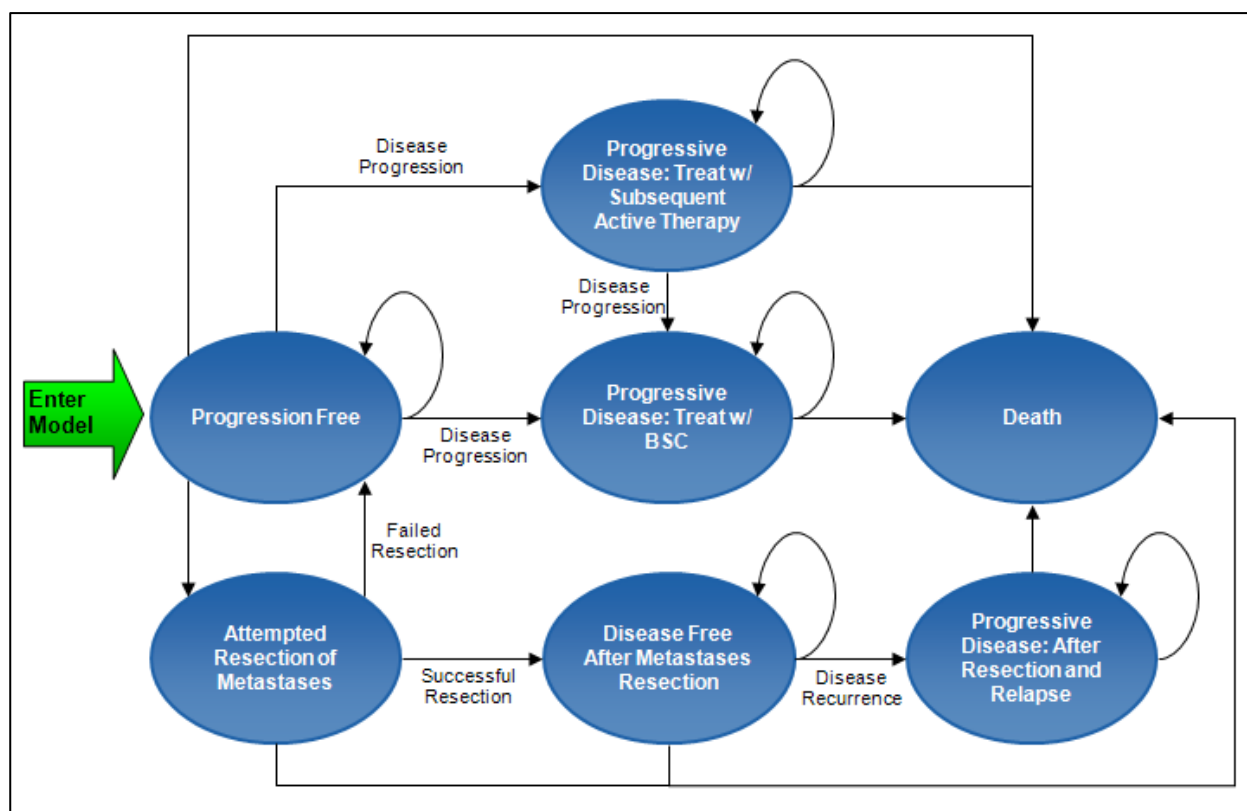
Les différents états du modèle capturent l'évolution à long terme de la maladie et les événements qui y sont associés. Le modèle de Markov comprend sept états.

- Maladie sans progression (État d'entrée dans le modèle)
- Tentative de résection de métastases
- Progression de la maladie avec mise sous traitement actif
- Progression de la maladie avec soins de soutien
- Absence de maladie après résection réussie de métastases
- Progression de la maladie après résection de tumeur et rechute
- Décès

Tant que la maladie n'évolue pas, les patients restent dans l'état initial « maladie sans progression » et continuent à recevoir le traitement de 1^{ère} intention administré (panitumumab ou bevacizumab).

Trois situations sont ensuite envisagées : 1) la diminution de la taille de la tumeur qui permet d'entreprendre une résection de celle-ci ; 2) la progression de la maladie nécessitant l'administration d'un traitement de 2^{ème} ligne (traitement actif ou soins de soutien) et 3) le décès.

Si une tentative de résection de tumeur a lieu, alors trois situations sont modélisées : 1) l'échec de l'intervention avec un retour du patient à l'état précédent (maladie sans progression), 2) le succès de l'intervention avec rémission de la maladie ou 3) le décès. En cas de succès de l'intervention, le patient reste dans l'état « absence de maladie après résection » jusqu'à ce que la maladie évolue ou qu'il décède.



Principales hypothèses simplificatrices sur la structure du modèle

Les hypothèses simplificatrices concernant les états du modèle portent sur :

- le traitement actif de 2^{ème} ligne qui n'est pas différencié en fonction des différentes options possibles ;
- le traitement de 3^{ème} ligne qui ne peut être dans le modèle que les soins de support et non pas un traitement actif ;
- l'arrêt de traitement et la survenue d'un événement toxique ne sont pas modélisés ;
- pas de toxicité grade I/II en première ligne et aucune toxicité en 2^{nde} ligne, quel que soit le grade ;
- le passage à une ligne de traitement supérieure n'a pas d'impact en termes d'efficacité (les courbes de survies restent celles observées dans l'essai PEAK). Le seul impact se porte sur le calcul des coûts de traitement et sur la qualité de vie.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

Le modèle se conclut lorsque l'ensemble de la cohorte est décédée.

Le suivi des patients dans l'essai PEAK est compris entre 12 et 32 mois. Une modélisation paramétrique est utilisée pour extrapoler les données individuelles de survie (survie sans progression et survie globale) du sous-groupe de patients RAS non muté de l'essai PEAK. Trois modèles paramétriques de survie ont été testés (loi Exponentielle, Weibull et Log-logistique). Les auteurs ont retenu la loi de Weibull au vu des résultats des méthodes de sélection de modèles utilisées (méthode graphique et critère de sélection d'Akaïké).

Une durée de vie maximale de 20 ans à partir de l'initiation du traitement est retenue sur la base des données extrapolées avec le modèle paramétrique choisi, où environ 1% de patients restaient en vie à 20 ans.

Les cycles sont de 2 semaines, ce qui correspond à la durée d'un cycle de traitement (panitumumab ou bevacizumab).

► La population simulée

Le modèle simule un patient moyen adulte présentant un RAS non muté avec les caractéristiques moyennes des patients inclus dans l'essai PEAK (20070509), ayant reçu un diagnostic de CCRm et naïfs de traitement par chimiothérapie ou par médicaments expérimentaux contre le CCRm.

Les patients RAS non muté de l'essai PEAK sont majoritairement des hommes (67%), d'âge moyen de 60,9 ans, un poids moyen de 80,9 kg et une taille moyenne de 1,70m. Ils avaient été recrutés dans 85 centres d'Amérique du Nord et 85 centres d'Europe.

La représentativité de ce patient moyen par rapport aux patients en vie réelle en France est argumentée à partir des données issues d'une cohorte française, la cohorte ETNA (Fourrier-Réglat, 2013), incluant 411 patients traités en 1^{ère} ligne par bevacizumab et chimiothérapie dans 28 centres. Les auteurs concluent que les caractéristiques des patients dans l'étude PEAK sont superposables à celles observées dans la cohorte ETNA.

► L'estimation des probabilités de transition entre états du modèle de Markov

Au total, le modèle nécessitait de déterminer 12 probabilités de transition entre les états du modèle.

A. Probabilités de transition permettant de simuler la progression de la maladie à partir de l'état initial

Les probabilités de transition (1) de l'état Maladie sans Progression vers Progression (*quel que soit le traitement de 2^{ème} ligne*) et (2) Maladie sans progression vers Décès sont calculées à partir de la durée de survie sans progression et de la durée de survie globale pour les deux options thérapeutiques.

Lorsqu'il y a progression de la maladie, la proportion de patients traités en 2^{ème} ligne avec un traitement actif (thérapie ciblée et chimiothérapie ou chimiothérapie seule) ou par des soins de soutien est estimée à partir des données disponibles sur le type de traitement administré en 2^{ème} ligne dans l'essai PEAK chez l'ensemble des sujets de l'étude (KRAS non muté quel que soit le statut RAS), en faisant plusieurs hypothèses ayant pour objectif de mieux refléter les pratiques réelles :

- aucun patient ne peut recevoir le même traitement que celui administré en 1^{ère} intention (p.ex. les patients ayant reçu un anti-EGFR en 1^{ère} et 2^{de} ligne dans l'essai sont affectés à un anti-VEGF de 2^{nde} ligne dans l'estimation des pourcentages) ;
- un traitement par anti-EGFR ou anti-VEGF est toujours en association avec une chimiothérapie optimisée (FOLFIRI ou FOLFOX), en revanche une chimiothérapie peut être prescrite en monothérapie ;
- le traitement par anti-EGFR en seconde ligne est uniquement par panitumumab.
- le reste des patients reçoivent des soins de soutien.

Ces hypothèses n'ont pas d'impact sur la modélisation de la survie, mais sur les coûts de traitement de 2^{nde} ligne.

Calcul des probabilités de transition vers Décès :

$$P_t = 1 - (OS_t \div OS_{t-1})$$

Calcul des probabilités de transition vers Progression de la maladie :

$$P_t = 1 - (PFS_t - OS_t) \div (PFS_{t-1} - OS_{t-1})$$

Calcul des probabilités de transition vers Progression de la maladie en fonction du traitement :

$$P_t = \% \text{ traitement} \times [1 - (PFS_t - OS_t) \div (PFS_{t-1} - OS_{t-1})]$$

B. Probabilités de transition permettant de simuler la progression de la maladie à partir du traitement de seconde ligne.

Les probabilités de transition d'un traitement de 2nde ligne (traitement actif ou soins de soutien) vers un décès ont été estimées à partir des données de survie globale de l'essai PEAK après modélisation paramétrique des courbes de survie.

Les probabilités de transition des options de traitement actif en 2^{ème} ligne vers des soins de soutien en 3^{ème} ligne ont été estimées à partir des données de survie sans progression pour chaque traitement, telles que rapportées en valeurs médianes dans les études de Peeters *et al.* (2010) et de Giantonio *et al.* (2007). Les durées médianes de survie sans progression ont été converties en durées moyennes en postulant une distribution exponentielle.

Calcul des probabilités de transition vers Best Supportive Care (BSC) :

$P_t = 1$: PFS moyenne sous traitement

C. Probabilités de transition permettant de simuler la progression de la maladie en cas de résection.

- Incidence des résections et taux de succès.

Les probabilités de transition (1) Maladie sans progression vers Tentative de résection de métastase », (2) Tentative de résection de métastase vers Maladie sans progression (échec de l'intervention) et (3) Tentative de résection de métastase vers Absence de maladie après résection (réussite de l'intervention), ont été estimées à partir des pourcentages observés dans les deux bras de l'essai PEAK chez les 170 patients RAS non muté.

- La probabilité d'une résection est de 13,6% dans le bras panitumumab contre 11 % dans le bras bevacizumab
- La probabilité d'un succès est de 66,7% dans le bras panitumumab contre 77,8% dans le bras bevacizumab

La durée moyenne observée de traitement en 1^{ère} ligne avant tentative de résection a été utilisée pour déterminer le cycle du modèle auquel s'appliquent ces probabilités.

- Évolution de la maladie après résection réussie (absence de progression – progression - décès)

Compte tenu du nombre trop faible de patients dans l'essai PEAK pour estimer de façon fiable ces probabilités, les auteurs ont eu recours à l'étude d'Adam *et al.* (2004) décrivant les résultats des interventions de résection de métastases chez des patients atteints d'un cancer colorectal qui ont pu être opérés suite à un traitement par chimiothérapie. Les auteurs ont déduit les données individuelles des patients à partir des courbes de survie de Kaplan Meier rapportées dans l'article et ils ont ensuite modélisé les courbes de survie avec un modèle log-logistique.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

La modélisation de Markov est bien décrite et adaptée.

Description des états du modèle

Les états retenus dans le modèle de Markov sont justifiés par les auteurs sur la base de la validation du modèle par un comité consultatif d'experts, cliniques et en économie de la santé, constitué au Canada.

La structure retenue ne permet pas de modéliser de manière correcte la survenue d'événements toxiques et l'arrêt de traitement suite à un événement toxique. Ces éléments ne sont intégrés que dans les méthodes de calcul des coûts de traitement. L'impact sur la survie est considéré comme entièrement contenu dans les courbes de survie estimées en ITT. L'impact sur la qualité de vie n'est pas pris en compte. L'impact de cette limite peut être important, en particulier si le modèle est utilisé pour évaluer des stratégies de traitement présentant des profils de tolérance différents.

Le modèle n'intègre pas le délai d'obtention des résultats du génotypage pour instaurer le traitement. D'après l'industriel, les praticiens obtiennent les résultats du test dans un délai variant de 3 à 15 jours selon les plateformes. Ce délai s'est raccourci par rapport aux résultats de la cohorte VECTEUR⁷ d'après lesquels le délai d'obtention en 2008-2009 était d'environ 30 jours. Sur ces éléments, l'impact de cette limite peut être jugé marginal.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

Les hypothèses simplificatrices concernant les états de santé ne sont ni clairement énoncées, ni justifiées.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La durée des cycles du modèle est précisée. Cette durée de 2 semaines correspond au cycle d'administration des deux traitements; elle est donc justifiée.

Techniquement, la méthode de sélection du modèle de survie et les méthodes d'estimation des durées de survie sont correctes. Cependant, elles conduisent à une surestimation des taux de survie à moyen terme. Le modèle simule une proportion de patients vivants à 3 ans de 52,2% pour panitumumab (VECTIBIX®) et de 36,9% pour bevacizumab (AVASTIN®). Les données transmises les plus récentes sont issues de trois registres scandinaves⁸ avec des taux de survie à 3 ans de 20,8% (registre norvégien), 21,3% (registre suédois) et 18,4% (registre danois) pour des diagnostics établis entre 2006 et 2008 (Sorbye, 2013). Cf. section validité du modèle, page 31.

Ces taux de survie sont ensuite extrapolés sur une durée vie entière maximale de 20 ans. Cette durée n'est pas réaliste, même en tenant compte des progrès enregistrés dans ce domaine comme argumenté par les auteurs. Cela n'a pas d'impact sur le calcul du RDCR avec une espérance de vie maximale de 10 ans qui est alors de 38 968 € par QALY contre 38 116 € par QALY. Le RDCR sur un horizon temporel maximal de 5 ans est de 47 095 € par QALY.

L'évolution des risques de décès en fonction de l'âge qui augmente n'est pas prise en compte.

► La population simulée

Dans le rapport initial, les caractéristiques de l'individu moyen simulé n'étaient pas précisées et aucun élément permettant de juger de la représentativité de cet individu par rapport à la population française concernée n'était apporté. Les données issues de la cohorte ETNA ont été apportées lors de l'échange technique.

La représentativité des patients de l'essai PEAK par rapport à ceux de la cohorte ETNA est questionnable : ils sont en moyenne plus jeunes (60,7 ans dans l'essai versus 65,1 ans dans la cohorte), plus souvent de sexe masculin (67% versus 57%), ont un meilleur état de santé général à l'initiation du traitement au vu des scores ECOG et la proportion de patients avec plusieurs sites métastatiques est supérieure dans l'essai PEAK (64% versus 43%).

⁷ La cohorte VECTEUR est une étude post-inscription demandée par la HAS en 2008 lors de la primo-inscription de VECTIBIX en monothérapie, qui avait pour objectif de documenter, en situation réelle de traitement, les conditions d'utilisation du panitumumab et en particulier les délais d'accès au génotypage KRAS.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/vectibix_annexe_ct12430.pdf

⁸ Les données françaises transmises les plus récentes sont issues d'une cohorte de patients d'Ile de France diagnostiqués entre 1994 et 1999, donc antérieurement à l'utilisation des traitements évalués dans cet avis (source : INCa).

► L'estimation des probabilités de transition

Le calcul des probabilités de transition repose sur une estimation de courbes de survie techniquement adaptée.

En revanche, les données individuelles utilisées sont issues d'une analyse en sous-groupe de l'essai PEAK, essai randomisé réalisé en ouvert, dont l'objectif principal était la comparaison de l'efficacité des deux traitements en termes de survie sans progression dans la population KRAS non muté.

S'agissant de l'analyse en sous-groupe d'un essai en ouvert, la force de la preuve sur l'effet traitement est faible compte tenu des biais de l'étude, biais de sélection et biais de suivi notamment. De plus, contrairement à ce qui a été mis en œuvre dans l'analyse en sous-groupe de l'essai PRIME sur lequel s'est basée l'AMM, il n'y a pas eu de tentative de contrôle du biais de sélection par un score de propension modélisant la relation entre les caractéristiques des patients et le traitement.

Par ailleurs, de fortes disparités en termes de survie globale et sans progression des patients RAS sauvage dans le bras panitumumab des essais PEAK et PRIME ont été observées.

Tableau 1 : Résultats en termes de médiane de survie des bras Panitumumab+FOLFOX dans les deux essais PEAK et PRIME

	PEAK	PRIME
<i>RAS non muté</i>		
N	88	259
Survie sans progression	13,0 mois	10,1 mois
Survie globale	41,3 mois	26,0 mois
<i>RAS muté</i>		
N	24	51
Survie sans progression	8,4 mois	7,3 mois
Survie globale	27 mois	17,1 mois

L'industriel cite l'ensemble des éléments qui peuvent expliquer les différences entre les deux études, mais ne discute pas leur pertinence, en particulier en termes de représentativité de l'impact attendu en pratique réelle en France. Or, ces données conduisent à des résultats très différents en termes de coût totaux et de résultats de santé.

Tableau 2 : Evaluation des coûts et des QALYs dans les essais PRIME et PEAK

	Essai source	Coût total	QALYs
FOLFOX	PRIME	36 988	1,593
Panitumumab+FOLFOX	PRIME	60 484	1,943
Bevacizumab+FOLFOX	PEAK	72 866	2,051
Panitumumab+FOLFOX	PEAK	96 655	2,675

Les probabilités utilisées pour modéliser la résection et son succès sont issues de l'essai PEAK avec des différences entre les deux bras, qui ne sont pas discutées en termes de significativité ou de rationalité clinique. Une analyse de sensibilité univariée a été conduite en posant l'incidence de la résection dans le bras panitumumab à 25,0% (au lieu de 13,6% dans l'analyse de base). Si le choix de ce taux n'est pas justifié, l'analyse permet d'observer un impact très faible de ce paramètre sur les conclusions.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Critères de résultat de santé

La survie est mesurée en cumulant les temps passés dans les états du modèle jusqu'à l'état décès. Elle est exprimée en années de vie.

L'espérance de vie pondérée par la qualité de vie est mesurée en pondérant la durée passée dans un état par un score d'utilité. Elle est exprimée en QALYs.

Scores de préférence (méthodes)

Les différents scores de préférence des états sans progression et avec progression de la maladie reposent sur une description des états de santé par le questionnaire EQ-5D dans plusieurs essais (cf. données sources ci-dessous), valorisée en utilisant l'algorithme disponible pour l'Angleterre (Dolan, 1997).

Les scores de préférence des états après résection des métastases sont fixés par hypothèse.

- Le score de préférence après une résection réussie de la métastase est supposé équivalent au score de préférence correspondant à l'état sans progression de la maladie.
- Le score de préférence après récurrence métastatique suite à une résection antérieure est supposé égal à la moyenne des deux scores de préférence correspondant à l'état avec progression de la maladie (sous traitement actif et sous traitement de soutien).

Scores de préférence (données sources)

L'étude PEAK ne prévoyait pas de recueillir les données de qualité de vie par le questionnaire EQ-5D.

Les scores de préférence des états sans progression de la maladie reposent sur une description des états de santé par le questionnaire EQ-5D dans l'étude principale PRIME mise à jour (20050203). PRIME est une étude randomisée en double aveugle chez des patients atteints d'un CCRm comparant panitumumab + FOLFOX à FOLFOX en première ligne en fonction du statut tumoral KRAS.

Les scores de préférence des états avec progression de la maladie reposent sur une description des états de santé par le questionnaire EQ-5D recueillie chez des patients sans mutation KRAS en 2nde ou 3^{ème} ligne de traitement avant progression de la maladie dans deux essais concernant panitumumab.

- Les descriptions des états de santé lorsqu'il y a un traitement actif sont issues de l'essai 20050181 (non décrit)
- Les descriptions des états de santé lorsqu'il y a un traitement de soutien sont issues de l'essai 20020408 (non décrit)

En partant de l'hypothèse que les scores de préférence des patients RAS sauvage sont similaires à ceux des patients KRAS sauvage, les utilités intégrées dans le modèle sont celles obtenues chez des patients KRAS sauvage dans les trois essais.

Tableau 3 : Valeurs des utilités

Etat de santé	Valeur d'utilité pondérée	Source
Sans Progression		
Tous les patients KRAS sauvage	0,817	Etude 20050203
Panitumumab + mFOLFOX6	0,821	Etude 20050203
Bevacizumab + mFOLFOX6	0,821	Etude 20050203
Avec Progression		
Traitement actif de 2 ^{ème} ligne	0,782	Etude 20050181
Soins de soutien	0,681	Etude 20020408
Résection des métastases		
Sans maladie	0,817	Hypothèse
Récurrence métastatique	0,731	Hypothèse

Source : AMGEN, rapport final, novembre 2013

► Résultats

Sur un horizon vie entière, avec une extrapolation maximale sur 20 ans, la survie moyenne à partir du diagnostic est estimée à 3,575 ans dans le bras panitumumab+mFOLFOX6 et à 2,730 ans dans le bras bevacizumab+mFOLFOX6, soit une différence de 0,845 année (10,14 mois).

La survie moyenne pondérée de la qualité de vie est estimée à 2,675 QALYs dans le bras panitumumab+mFOLFOX6 et à 2,050 dans le bras bevacizumab+mFOLFOX6, soit une différence de 0,624 QALY (7,48 mois).

Tableau 4 : Résultats de santé selon les différents critères

Résultats de santé	PANITUMUMAB+mFOLFOX6	BEVACIZUMAB+mFOLFOX6
Survie (non actualisée)	4.064	3.024
Survie (actualisée)	3.575	2.730
Avant progression	1.149	0.874
Après progression	2.030	1.485
Après résection réussie	0.396	0.371
QALYs (actualisés)	2.675	2.051
Avant progression	0.943	0.717
Après progression	1.419	1.041
Après résection réussie	0.313	0.293

Source : AMGEN, rapport final, novembre 2013

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Comme recommandé dans le guide HAS, les scores de préférences sont calculés à partir de descriptions recueillies par un questionnaire EQ-5D. En l'absence de données EQ-5D dans l'essai PEAK, essai support de l'évaluation médico-économique, d'autres essais évaluant panitumumab ont été à juste titre mobilisés.

Cependant, une mise en perspective de ces scores avec d'autres scores utilisés dans les modèles publiés dans le CCRm aurait apporté un début de validation de ces données.

L'hypothèse d'équivalence entre les utilités des patients RAS sauvage et KRAS sauvage est raisonnable. Elle aurait cependant dû être justifiée puisque le statut mutationnel RAS est connu dans l'essai PRIME et que, donc, ce sous-groupe aurait pu servir pour décrire les états de santé par l'EQ-5D. Une estimation des scores d'utilité sur ce sous-groupe n'aurait pu être présentée à titre exploratoire pour valider l'hypothèse qui est faite.

Les scores de préférence ont été valorisés sur la base de la matrice anglaise, alors que le guide HAS recommande d'utiliser la matrice de pondération française.

Une contradiction est relevée sur la valeur d'utilité de l'état absence de maladie après résection entre le rapport (0,817 ; valeur fondée sur l'utilité de l'absence de progression chez tous les patients KRAS sauvage de l'essai PRIME) et le fichier Excel (0,821 ; valeur fondée sur l'utilité de l'absence de progression chez les patients KRAS sauvage traités dans le bras panitumumab).

► Résultats

Les scores de préférence auxquels se réfère le modèle semblent élevés, surtout concernant l'état sans progression de la maladie.

Cependant, il existe peu de données dans la littérature et cette incohérence des données d'utilité chez les personnes atteintes d'un cancer (on observe des valeurs proches de l'utilité en population générale) a été soulevée dans d'autres travaux (Whyte, 2011)⁹.

3.5 Mesure, valorisation et calcul des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

L'étude prend en compte les coûts médicaux directs. Ils sont distingués en :

- coûts d'acquisition des traitements de première ligne ;
- autres coûts médicaux (coût du test génétique, acquisition et administration de la chimiothérapie, coût de suivi, coût de la prise en charge de la toxicité, coût de la résection, coût associé aux soins de fin de vie) ;
- coûts des traitements de seconde ligne et de troisième ligne

Les coûts de transport ne sont pas pris en compte, par manque de données.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des ressources consommées

Ressources consommées pour le traitement initial (hors chimiothérapie et administration) : nombre moyen de flacons par cure et nombre moyen de cure par cycle

- a) Le nombre moyen de flacons par cure est calculé à partir de la dose moyenne nécessaire en tenant compte du gaspillage (méthode non décrite dans le rapport).
- La dose moyenne nécessaire pour panitumumab est estimée par la dose moyenne dans l'essai PEAK (centres de l'Europe de l'Ouest uniquement). Donnée non disponible dans le rapport.

⁹ <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/scharr-full-report-summary-201202.pdf>

- La dose moyenne nécessaire pour bevacizumab est estimée à partir de la dose recommandée (5mg/kg) pour un patient ayant le poids moyen observé dans l'essai PEAK (bras panitumumab, centres de l'Europe de l'Ouest uniquement). Donnée non disponible dans le rapport.

Dans l'analyse de référence, il est fait l'hypothèse d'un gaspillage relatif avec une quantité disponible de tolérance avant l'ouverture d'un nouveau flacon pour compléter une dose¹⁰. La quantité de principe actif disponible est fixée par hypothèse à 30 mg, ce qui correspond à 30% d'un flacon pour les deux options thérapeutiques.

Le nombre moyen de flacons par cure est estimé à 4,848 dans le bras panitumumab et 4,027 dans le bras bevacizumab.

- b) Afin de tenir compte de la possibilité d'arrêt du traitement avant la progression de la maladie, il n'est pas affecté une cure par cycle du modèle. Le nombre de cures est estimé par le ratio du nombre de cures observé dans l'essai PEAK sur le nombre de cures en l'absence d'arrêt du traitement, extrapolées à partir de l'aire sous la courbe de survie (méthode Kaplan Meier) divisée par 2 (1 cure toutes les 2 semaines).

Ressources consommées pour les traitements de 2^{nde}/3^{ème} ligne

Le traitement donné en 2^{nde} ligne dépend du traitement en première 1^{ère} ligne.

- Après panitumumab le traitement est : bevacizumab (61,3%), Chimiothérapie seule (3,5%) ou soins de support (35,2%).
- Après bevacizumab, le traitement est : un anti-EGFR (62,2%), Chimiothérapie seule (0,7%) ou soins de support (37,1%).

Traitement actif :

La méthode d'estimation des ressources consommées n'est pas décrite (anti-EGFR, anti-VEGF).

Soins de support :

En l'absence de données françaises, les ressources consommées sont issues d'une étude anglaise (Remak 2004) et comprennent des consultations ambulatoires, des hospitalisations, des interventions, des tests d'imagerie et de laboratoire, des traitements pharmaceutiques et de la radiothérapie.

¹⁰ Un flacon contient 100mg de principe actif. Si la dose nécessaire au patient est de 115mg, on fait l'hypothèse qu'un second flacon n'est pas nécessaire avec une quantité de tolérance fixée à 30mg dans l'analyse de référence.

Tableau 5 : Ressources médicales (hors traitement médicamenteux)

Ressource	Volume/fréquence	Source
Test RAS	2,16	nb total rapporté aux patients diagnostiqués sans la mutation (46,2%, essai 20050203)
Administration et chimiothérapie	1 hospitalisation par cycle	Répartition des séjours entre GHM (PMSI 2012) et par traitement (PMSI 2012, secteur public).
Toxicité en 1 ^{ère} ligne	Grade I/II : pas de ressource Grade III/IV : 1 hospitalisation	Grade I/II : Hypothèse (impact négligeable coût et qualité de vie)
Toxicité en 2 ^{nde} et 3 ^{ème} ligne	Pas de ressource	Hypothèse
Consultations généraliste	1 pour 4 semaines	Hypothèse
Consultations spécialiste	1 pour 4 semaines	Hypothèse
Tomodensitométrie	1 pour 8 semaines	protocole PEAK
Résection	1 hospitalisation	Répartition des séjours entre GHM (PMSI 2012)
Fin de vie	1 hospitalisation	Répartition des séjours entre GHM (PMSI 2012)

Valorisation des coûts

Ressource	Coûts unitaires	Source
Panitumumab	387 €	prix HT d'un flacon (contenance la plus faible)
Bevacizumab	278,13 €	prix HT d'un flacon (contenance la plus faible)
Administration	Coût/GHM non détaillé	ENCC 2013
Chimiothérapie	0 €	Inclus dans le tarif GHS
Prise en charge des événements toxiques grade III/IV	Détail p. 32 du rapport	Hypothèse : prise en charge hospitalière Valorisation par littérature ou hypothèse
Soins de support	1128 €/mois	Remark et Brazil (2004), conversion sur inflation et taux de change (1£=1.15€)
Test RAS	123,76 €	prix 2013 (Qiagen)
Consultations généraliste	23 €	Ameli
Consultations spécialiste	28 €	Ameli
Tomodensitométrie	50,54 €	CCAM
Résection métastase	Coût/GHM non détaillé	ENCC 2013
Traitement de rechute après résection		Hypothèse : coûts de traitement de seconde ligne après progression de la maladie
Fin de vie	Coût/GHM non détaillé	ENCC 2013

Calcul des coûts par cycle

- Coût du traitement de première ligne

Le coût d'une cure de traitement initial est estimé en multipliant le nombre moyen de flacons par cure (hypothèse de gaspillage partiel) par le prix HT du flacon, multiplié par un facteur de pondération pour les arrêts de traitement. Un coût d'administration y compris la chimiothérapie est ajouté.

Panitumumab (VECTIBIX®) : (1876,11€ x 0,62) + 440 €

Bevacizumab (AVASTIN®) : (1 120,03 € x 0,57) + 471 €

- Coût du traitement de 2^{nde}/3^{ème} ligne

Le coût de traitement de 2^{nde} /3^{ème} ligne a été calculé en prenant en compte le nombre moyen de cycle, le coût du traitement par cycle et le coût d'administration.

2^{nde} ligne après panitumumab (VECTIBIX®) : (1059 € x 0,64) + 471 €

2^{nde} ligne après bevacizumab (AVASTIN®) : (1855 € x 0,92) + 440 €

- Coût d'administration

Le coût d'administration par traitement est une moyenne pondérée des coûts de production par GHM.

Panitumumab+mFOLFOX6 : 440,03 €

Bevacizumab+mFOLFOX6 : 473,39 €

mFOLFOX6 seul : 437,95 €

- Coût des événements toxiques de grade III/IV

Le coût lié à la prise en charge des événements toxiques est estimé par la moyenne pondérée des coûts unitaires de chaque événement. Ce coût moyen est appliqué au premier cycle de traitement.

Panitumumab (VECTIBIX®) : 873 €

Bevacizumab (AVASTIN®) : 1058 €

- Coût des résections

Le coût de fin de vie est une moyenne pondérée des coûts de production des GHM concernés.

Coût de la résection : 7 653,66 €.

- Coût de traitement après résection

Le coût de traitement d'une rechute après résection est estimé par la moyenne pondérée des coûts de traitement de 2^{nde} ligne.

Coût de traitement de la rechute : 1 897 €

- Coût de fin de vie

Le coût de fin de vie est une moyenne pondérée des coûts de production des 3 GHM concernés. Il est appliqué une fois lors de la transition à l'état décès.

Coût de fin de vie : 7 653,66 €.

► Résultats de l'analyse de coût

Le coût total du bevacizumab est inférieur au coût total de panitumumab (72 866 € vs 96 655 €).

Poste de coût	Panitumumab+mFOLFOX6	Bevacizumab+mFOLFOX6
Test générique RAS	268	0
Traitement avant progression	35 998	15 423
Administration et chimioth. avant progression	8 443	6 519
Toxicité	873	1 058
Sous total avant progression	45 314	23 000
Traitement après progression	6 344	12 926
Administration et chimioth. après progression	2 824	3 066
Sous-total après progression	9 168	15 992
Consultations	1 568	1 215
Surveillance	502	389
Soins de soutien	24 605	17 591
Résection	1 926	1 551
Rechute après résection	6 749	6 318
Fin de vie	6 554	6 811
Coût total	96 655	72 866

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

La prise en compte des seuls coûts directs satisfait aux recommandations de la HAS.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des ressources consommées

Concernant les médicaments de 1^{ère} ligne, la méthode de calcul associant dose moyenne et gaspillage n'est pas décrite. La méthode d'estimation de la dose moyenne est différente dans les deux bras, sans justification (tableau 7, p.25).

Concernant les ressources médicamenteuses nécessaires en 2^{nde} ligne et 3^{ème} ligne, la méthode d'estimation n'est pas décrite. Aucune discussion n'est proposée au regard des pratiques actuelles en France. Ceci est d'autant plus dommageable que les coûts générés après progression de la maladie sont le double dans le bras bevacizumab (12 926 € versus 6 344 €).

La non prise en compte de la toxicité de grade I/II est questionnable car il est précisé qu'elle entraîne une réduction des doses, la non prescription ponctuelle d'une cure, des consultations sans qu'il soit précisé si elles sont incluses dans les consultations régulières modélisées, et de l'automédication. L'incidence dans le bras panitumumab (6%) étant inférieure à celle du bras bevacizumab (19%), il est attendu que cette hypothèse soit défavorable à panitumumab.

Valorisation des coûts

La méthode de valorisation des ressources hospitalières est conforme aux recommandations de la HAS.

Concernant le coût moyen d'une cure de 2^{nde} ligne, l'hypothèse de ne considérer que panitumumab en 2^{nde} ligne après bevacizumab en 1^{ère} ligne conduit à surestimer les coûts de traitement en 2^{nde} ligne dans ce bras. Une analyse de sensibilité aurait permis de tester l'impact de cette hypothèse.

La valorisation des consultations ne tient pas compte des dépassements d'honoraires. Ces coûts de suivi sont vraisemblablement sous-estimés, sans impact majeur sur les conclusions.

La valorisation du test pour la recherche de mutations du gène RAS à partir du prix 2013 de la société Qiagen n'intègre pas de tarif de prestation (estimé à environ 139 € [REDACTED]). Les auteurs indiquent qu'une analyse de sensibilité a été réalisée sur le prix du test, mais aucun résultat ne figure dans le rapport technique.

Calcul des coûts

La méthode de calcul des coûts unitaires et la façon dont ces coûts rentrent dans le modèle ne sont pas toujours décrites de manière explicite dans le rapport technique, qui se contente de renvoyer [REDACTED], fournit dans le dossier.

Le facteur de pondération de seconde ligne dans le bras bevacizumab est très élevé (0,92), sans que cela ne soit signalé, discuté et testé dans une analyse de sensibilité. Cela contribue, comme l'hypothèse de ne retenir que panitumumab, à surestimer les coûts de 2^{nde} ligne dans le bras bevacizumab.

► Résultats de l'analyse de coût

Les différences de coûts générées par les deux stratégies sont discutées. Les coûts plus importants de la stratégie panitumumab s'expliquent par la durée plus importante passée dans l'état « maladie sans progression » et par le coût plus important du panitumumab. Par exemple, le coût du produit représente 37% du coût total.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude économique

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de panitumumab (VECTIBIX®) versus bevacizumab (AVASTIN®) est estimé à 38 116 € par QALY pour un patient moyen représentatif des patients inclus dans l'essai PEAK, sur un horizon vie entière pouvant être extrapolé jusqu'à 20 ans.

Le RDCR est de 28 132 € par année de vie gagnée.

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

Des analyses de sensibilité déterministe, en scénario et probabiliste ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence.

Analyse de sensibilité déterministe

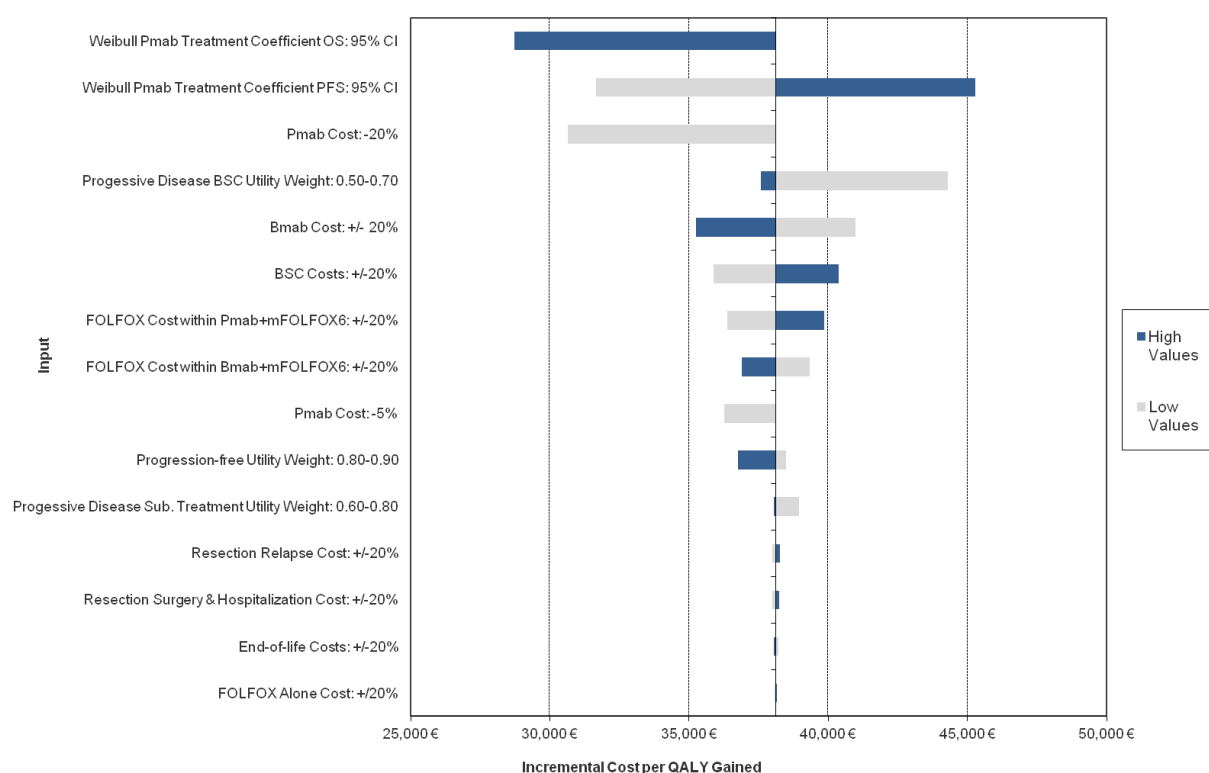
L'analyse de sensibilité déterministe a porté sur les paramètres suivants :

- *Prix du flacon de panitumumab ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 20\%$
- *Prix du flacon de bevacizumab ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 7\%$
- *Coûts des soins de soutien ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 6\%$
- Pourcentage de tentative d'interventions de résection de métastase dans le groupe panitumumab (25% au lieu de 13,6%) = RDCR - 6% ;
- *Coûts de la chimiothérapie en association avec panitumumab ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 5\%$;
- *Coûts de la chimiothérapie en association avec bevacizumab ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 3\%$;
- Tarif de la visite chez l'oncologue ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 0\%$;
- Tarif de la tomодensitométrie ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 0\%$

- *Coefficient de traitement du modèle de Weibull pour la survie globale avec panitumumab¹¹ (IC 95%) = [RDCR -25% ; dominé]
- *Coefficient de traitement du modèle de Weibull pour la survie sans progression avec panitumumab (IC 95%) = [RDCR-17% ; RDCR+24%]
- *Utilité dans l'état « progression de la maladie avec soins de soutien » (0,50 – 0,70)= [RDCR-2% ; RDCR+16%]
- *Utilité dans l'état « progression de la maladie en 2^{ème} ligne de traitement » (0,60 – 0,80)= [RDCR ; RDCR+2%]
- *Utilité dans l'état « maladie sans progression » (0,80 – 0,90) = [RDCR-4% ; RDCR+1%]
- *Prix du flacon de panitumumab (- 5%) = RDCR-5%
- *Coûts de la récidive après résection ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 0\%$
- *Coûts de la chimiothérapie seule ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 0\%$
- *Coûts des soins de fin de vie ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 0\%$
- *Coûts de la chirurgie de résection et de l'hospitalisation ($\pm 20\%$) = RDCR $\pm 0\%$

Pour les paramètres précédés d'un astérisque, les résultats ont été présentés dans un diagramme de Tornado (Figure 1).

Figure 1. Diagramme de Tornado (pour 15 des 18 paramètres testés)



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

- les paramètres des lois de Weibull utilisées pour modéliser les données de survie (globale et sans progression) du bras panitumumab avec un ratio allant de 28 750 € par QALY à une situation dominée selon les valeurs attribuées aux coefficients du modèle ;

¹¹ D'après les documents fournis par l'industriel, le paramètre d'échelle de la loi de Weibull est une fonction linéaire du traitement (sur l'échelle logarithmique). Il est donc spécifié à partir de l'estimation de deux paramètres : l'intercept et le coefficient associé au traitement. Le paramètre de forme a été pris égal à 1/paramètre d'échelle.

- les utilités dans l'état « progression de la maladie sous soins de soutien » une augmentation de 44 170 € par QALY gagné;
- le prix du panitumumab avec une variation comprise entre 30 665 € par QALY et 45 576 € par QALY gagné, pour une variation du prix à la baisse ou à la hausse de 20 %.

Analyses de sensibilité en scénarios

Quatre analyses de scénarios ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude sur certaines méthodes d'estimation des paramètres du modèle (quantité de produit consommé par cure en 1^{ère} ligne de traitement, calcul des coûts de 2^{nde} et 3^{ème} lignes, scores d'utilité estimés, probabilité de résection et probabilité de succès de la résection).

Tableau 6 : Analyses en scénario – Résultats

Scénarios testés	RDCR	Description
Analyse de base	38 116 € / QALY	Le produit non utilisé est partiellement réalloué. Nombre de cures extrapolé (panitumumab : 19,825 - 14,104) Chimio+mAb ; chimio seule ; BSC – durée de traitement observée dans les 2 bras essai PEAK – coûts de fin de vie Utilités dans différents essais panitumumab : sans progression (0.821) et avec progression (0.782 et 0.681) Probabilités de résection et de succès observées dans les 2 bras essai PEAK
Sc1 : Méthode d'estimation du nombre de flacons utilisés par cure	37 317 € / QALY 39 565 € / QALY 31 941 € / QALY	Tout le produit est utile Le produit non utilisé est jeté Nombre de cures observé dans l'essai (panitumumab : 18,10 – 14,10)
Sc2 : Composition des traitements de 2 ^{nde} et 3 ^{ème} ligne	50 539 € / QALY 50 470 € / QALY 40 052 € / QALY 27 270 € / QALY 38 223 € / QALY	90% en chimio seule et 10% en BSC 100% en chimio seule Durée en 2 ^{nde} ligne identique dans les 2 bras Uniquement les coûts de traitement actif (1 ^{ère} et 2 ^{nde} ligne) Uniquement les coûts de 1 ^{ère} ligne
Sc3 : méthode d'estimation des utilités	42 051 € / QALY	Données de Tappenden (2007) : sans progression (0.8) et avec progression (0.6)
Sc4 : Probabilités de résection et de succès	37 916 € / QALY	Mêmes probabilités entre les 2 options

Analyse de sensibilité probabiliste

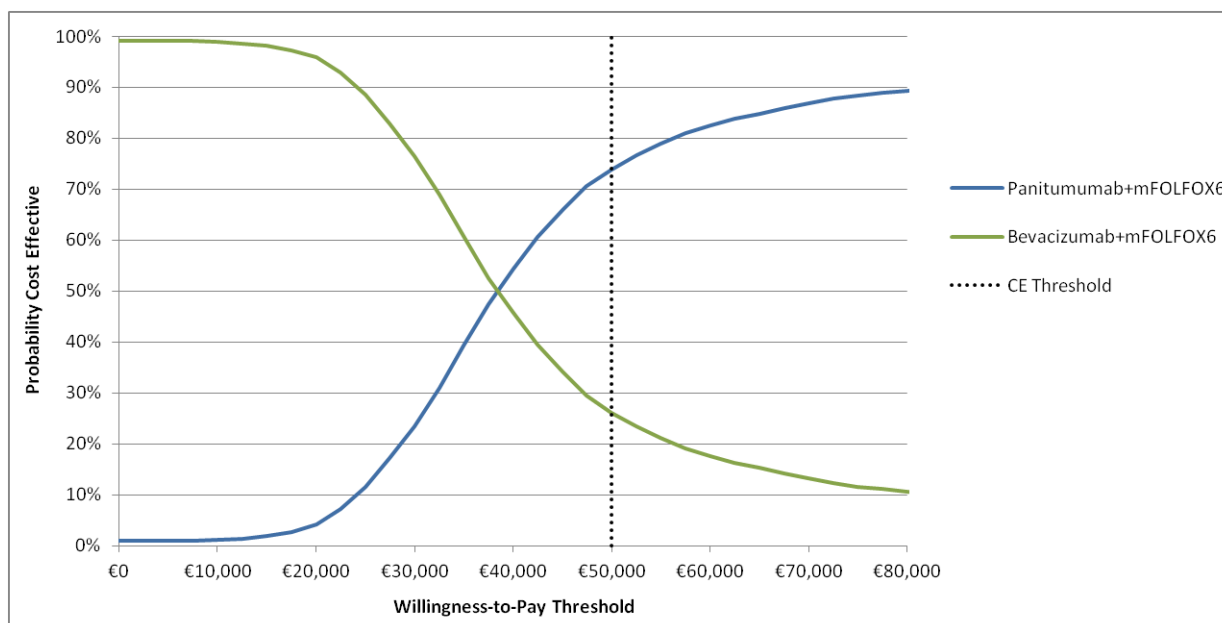
Concernant les données de survie du modèle (survie sans progression, survie globale, survie après résection réussie), les analyses probabilistes ont été réalisées en spécifiant des distributions de probabilité pour les paramètres des modèles de survie utilisés ; les distributions spécifiées tenant compte de la corrélation entre les paramètres de forme et d'échelle dans les cas des modèles de Weibull et Log-logistique.

Des distributions ont été spécifiées pour tous les autres paramètres du modèle : nombre moyen de flacons utilisés par cure de traitement, nombre de cures de traitements de 1^{ère} ligne, scores d'utilité ; coûts, incidence de toxicité en 1^{ère} ligne, pourcentage de patients hospitalisés après toxicité, répartition des traitements de 2^{ème} ligne.

Dix mille simulations ont été réalisées afin de pouvoir évaluer l'incertitude du RDCR.

Selon l'analyse de sensibilité probabiliste, le panitumumab (VECTIBIX®) a 73% de chance d'être coût-efficace par rapport au bevacizumab (AVASTIN®), au niveau d'une disposition à payer de 50 000 € par QALY.

Figure 1. Courbe d'acceptabilité.



Source : industriel - rapport dossier médico-économique et de santé publique- 11 novembre 2013

Analyse des limites et de la validité de l'étude

La validité interne et externe du modèle n'est pas discutée.

En l'absence de données, aucune calibration du modèle sur données réelles de survie n'a pu être réalisée.

Les auteurs proposent une partie discussion dans laquelle ils examinent quatre limites du modèle.

- La méthodologie de l'essai clinique sur lequel se base la démonstration de l'efficacité clinique de panitumumab (ERBITUX®) versus bevacizumab (AVASTIN®).
- Les hypothèses faites sur les traitements de 2^{de} et 3^{ème} ligne.
- La non prise en compte des comparateurs potentiellement pertinents comme cetuximab (ERBITUX®) et la chimiothérapie FOLFOX.
- L'absence de données sur la qualité de vie en France pour le calcul des utilités.

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. 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.

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

Les résultats des analyses de sensibilité et des scénarios alternatifs sont clairement présentés d'un point de vue descriptif. En revanche, le choix des paramètres/scénarios testés n'est jamais expliqué et aucune interprétation des résultats n'est proposée pour aider à la compréhension de la conclusion de l'évaluation économique.

Certaines analyses annoncées ne sont pas rapportées (ex : analyse de sensibilité sur le coût des tests génétiques).

Analyse de sensibilité déterministe

Les deux principaux facteurs de variation identifiés, toutes choses égales par ailleurs, orientent vers une interprétation du RDCR comme une valeur sous-estimée du RDCR (paramètres des modèles de survie conduisant à une surestimation des taux de survie, score d'utilité en soins de soutien).

Le choix des paramètres du modèle qui ont été testés dans l'analyse de sensibilité déterministe n'est pas argumenté. En particulier, plusieurs paramètres auraient dû être testés :

- Le pourcentage d'hospitalisation en cas d'événement toxique (fixé à 100%)
- Le prix des anti-EGFR en 2^{nde} ligne et le facteur de pondération du traitement de 2^{nde} ligne dans le bras panitumumab.
- Les coûts associés aux tests génétiques, y compris les coûts hors kit.
- Le taux d'actualisation (demande faite par la HAS lors de l'échange technique).

Les bornes testées sont explicitées, mais leur choix n'est pas justifié, par exemple, le choix de tester un taux de 25% de résection dans le groupe panitumumab.

Analyses de sensibilité en scénarios

Les analyses en scénarios ont permis de répondre à un certain nombre d'interrogations apparues au cours de l'analyse critique. Elles ont ainsi permis de montrer que certaines hypothèses questionnables du modèle avaient finalement peu d'impact sur la conclusion (gaspillage, taux de résection et taux de réussite après résection).

L'analyse de scénario réalisée avec des scores d'utilité plus faibles confirme les résultats observés dans l'analyse de sensibilité déterministe sur les soins de soutien. Les valeurs retenues pour les utilités dans le scénario sont très proches des valeurs de l'analyse de référence. Comme attendu, l'impact est faible. On peut cependant observer qu'une réduction des valeurs d'utilité, qui peuvent apparaître élevées, tend à augmenter la valeur du RDCR.

L'analyse de scénario sur les coûts post-progression montre que ce poste joue fortement sur le RDCR. Une modification de la séquence de traitement en seconde ligne en retenant uniquement de la chimiothérapie ou des soins de soutien (moins coûteuse) augmente le RDCR de plus de 30%. Les analyses supprimant une séquence de traitement (coût nuls pour les soins de soutien ou pour la totalité des soins post-progression) sont difficiles à interpréter car elles ne renvoient pas à une réalité en pratique réelle.

Analyse de sensibilité probabiliste

Le nombre de simulations est méthodologiquement acceptable.

La présentation des graphiques est claire.

Cependant, il manque des éléments descriptifs (écart entre le 1^{er} et le 9^{ème} décile des distributions choisies par exemple) permettant d'évaluer la pertinence des distributions choisies. Par exemple, la variabilité autorisée sur les utilités est faible. Au vu des distributions choisies, les intervalles contenant 95% des valeurs possibles sont : [0,81-0,83] pour l'état maladie sans progression, [0,77-0,79] pour l'état progression de la maladie sous traitement actif, [0,65-0,71] pour l'état progression de la maladie avec soins de soutien alors que les valeurs testées dans l'analyse déterministe étaient respectivement de (0,8 – 0,9), (0,6 – 0,8) et (0,5 – 0,7). Il y a donc un doute sur le fait que l'analyse probabiliste proposée rende compte de l'incertitude existante sur les paramètres.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les analyses de sensibilité effectuées sur les paramètres des modèles de survie montrent que l'estimation du taux de survie à moyen terme a un impact fort sur le RDCR. La modélisation des données de survie du traitement avec panitumumab est le principal facteur de variabilité du RDCR, allant à l'extrême jusqu'à une situation où panitumumab est dominé par bevacizumab.

Bien qu'elle permette d'observer cette tendance, l'analyse de sensibilité ne permet pas de quantifier l'impact d'une variation des taux de survie sur le RDCR. Il aurait fallu pour cela indiquer à quel taux de survie à 3 ou 5 ans correspondent les modifications apportées aux paramètres de la loi de Weibull et d'estimer le RDCR correspondant. Cela constitue une limite forte à la validité des résultats.

Aucune discussion n'est apportée sur le résultat de l'évaluation, étayée par les analyses de sensibilité qui ne sont pas interprétées.

3.7 Remarques générales

D'une façon générale, le dossier est peu argumenté. De nombreux éléments manquants dans le dossier initial ont dû être demandés au cours de l'échange technique (cf. liste de questions). Les questions posées lors de l'échange technique n'ont porté que sur les éléments jugés les plus importants pour l'analyse critique de l'étude. Pour cette raison, certains éléments considérés comme moins essentiels restent non documentés.

4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

La méthodologie de l'étude est analysée au regard de l'objectif défini par l'industriel. 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 sur l'étude présentée	-	+	++
Choix structurants	-		
Définition partielle de la perspective	-		
Population d'analyse limitée aux patients RAS non mutés		+	
Pas d'analyse en sous-groupe (ex : patients résécables)	-		
Absence du comparateur « chimiothérapie seule »	-		
Absence du comparateur cetuximab (ERBITUX®)		+	
Modélisation			
Durée maximale d'extrapolation de 20 ans	-		
Non modélisation de la toxicité, en dehors de l'impact sur les coûts		+	
Données individuelles cliniques de faible niveau de preuve pour estimer les probabilités de transition			++
Données individuelles issues d'une population dont la représentativité avec la population française n'est pas discutée		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Valorisation des utilités par l'algorithme anglais de 1997		+	
Mesure et valorisation des états des coûts			
Surestimation des coûts de 2 ^{nde} ligne dans le bras bevacizumab (AVASTIN®)		+	
Surestimation des coûts de prise en charge de la toxicité	-		
Sous-estimation du coût du test de génotypage RAS	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence de justification des paramètres et hypothèses testés dans les analyses de sensibilité	-		
Absence de plusieurs paramètres pertinents		+	
Absence d'interprétation des résultats des analyses de sensibilité, aidant à la compréhension des conclusions		+	
Absence d'une analyse de sensibilité permettant de quantifier l'impact sur le RDCR d'une variation sur les taux de survie.		+	

5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. Un échange technique a été organisé lors de la sous-commission économie du 12 mars 2014.

L'industriel a été reçu en audition par la CEESP lors de la séance du 27 mai 2014.

Objectif de l'évaluation et pertinence du modèle proposé

L'objectif est défini comme l'évaluation en 1^{ère} ligne de traitement du rapport différentiel coût-résultat (RDCR) en France du traitement par panitumumab (VECTIBIX®) comparé au traitement par bevacizumab (AVASTIN®), en association à un protocole de chimiothérapie (mFOLFOX 6), chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène RAS non muté (type sauvage).

Cet objectif est inadapté au regard des attendus d'une évaluation médico-économique en termes d'aide à la décision.

- L'absence de deux comparateurs cliniquement pertinents ne permet pas d'évaluer l'efficience du produit dans la stratégie thérapeutique.
 - La restriction de la population d'analyse à la sous-population des patients RAS sauvage ne permet pas de documenter l'intérêt économique d'un meilleur ciblage des patients.
1. Est-il possible de présenter dans les délais réglementaires de réponse une analyse sur une population KRAS sauvage, permettant d'évaluer l'efficience de la stratégie de ciblage avec en prenant comme comparateurs les autres stratégies médicalement pertinentes (ciblées et non ciblées) pour lesquelles des données sont disponibles.
 - Stratégie ciblée avec cetuximab
 - Stratégie non ciblée avec bevacizumab
 - Stratégie non ciblée avec chimiothérapie seule
 - Stratégie non ciblée avec panitumumab
 2. Est-il possible de documenter l'efficience de la stratégie ciblée en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement ?
-

Choix de l'horizon temporel

3. Pouvez-vous discuter le choix d'un horizon temporel maximal de 20 ans dans l'analyse de référence sachant que vous estimez l'espérance de vie à 5 ans entre 5% à 15% chez les patients présentant une maladie métastatique généralisée (Brenner et al. 2012¹²) ?
 4. Pouvez-vous présenter les résultats à 5 ans ?
-

¹² Brenner H. Bouvier AM., Foshi R. et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century : the EURO CARE study. Int J cancer 2012; 131: 1649 - 58

Sources de données

5. Pouvez-vous expliquer pourquoi les sources de données d'évidence sur les bénéfices attendus de la stratégie de ciblage avec panitumumab ne sont pas les mêmes dans le dossier soumis à la Commission de la transparence et le dossier soumis à la Commission de l'évaluation économique et de la santé publique ?
 6. Pouvez-vous décrire la stratégie de recherche documentaire ayant permis d'identifier les sources de données du modèle, notamment celles ayant servi au calcul des probabilités de transition et des utilités (bases de données explorées, mots clés éventuels, critères de sélection des études, ...) ?
 7. Pouvez-vous décrire la sélection des essais cliniques retenus pour renseigner les données cliniques du modèle sur le et l'ensemble des comparateurs, ainsi qu'une critique de la qualité méthodologique des études retenues et non retenues ?
 8. Pouvez-vous apporter une description des caractéristiques des patients issus de l'essai PEAK par rapport aux patients en vie réelle en France ?
 9. Pouvez-vous discuter les fortes disparités en termes de survie globale et sans progression des patients RAS sauvage dans le bras des essais PEAK et PRIME ? Ces disparités entre les deux essais se retrouvent-elles également chez les patients RAS muté ? Que pouvez-vous proposer pour documenter, voire quantifier, l'incertitude majeure que cela génère sur les résultats médico-économiques ?
 10. Des méthodes statistiques ont-elles été utilisées pour apprécier la validité des résultats de l'analyse en sous-groupe chez les patients RAS non muté de l'essai PEAK ? Si oui, pouvez-vous les décrire ? Si non, serait-il possible de les mettre en œuvre (comme cela a été le cas pour l'essai PRIME) ?
-

Structure et validité du modèle

11. Au vu de la distribution paramétrique choisie pour modéliser les données de survie (loi de Weibull), la survie globale estimée à 5 ans avec cette loi (29%) ne correspond pas aux données connues dans la pathologie (11% de survie à 5 ans selon les données de l'INCA ¹³, entre 5% et 15% selon Brenner et al.¹²). Pouvez-vous proposer une autre méthode pour modéliser les données de survie globale ?
 12. Pouvez-vous réaliser un exercice de calibration du modèle sur les paramètres pour lesquels il existe des données observées dans le CCRm (p.ex. taux de survie à 5 ans, taux de résection).
 13. Pouvez-vous discuter de l'impact prévisible du délai d'obtention du statut mutationnel, nécessaire à l'initiation du traitement en 1^{ère} ligne par sur la survie versus l'initiation de traitement par bevacizumab, ne nécessitant pas l'obtention du statut mutationnel ?
 14. Pouvez-vous documenter l'absence de différence d'incidence de la toxicité de degré I/II entre les options thérapeutiques ?
-

Analyses de sensibilité

15. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, pouvez-vous justifier le choix des paramètres retenus et présenter les résultats sous la forme d'un diagramme de Tornado comme recommandé dans le guide méthodologique HAS ?

¹³ Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux – INCa - Avril 2010

16. Pouvez-vous réaliser les analyses de sensibilité déterministes supplémentaires suivantes :
 - a. une analyse de sensibilité à un taux d'actualisation de 2.5% (Commissariat général à la stratégie et à la prospective 2013¹⁴) ;
 - b. une analyse de sensibilité avec un second prix inférieur comme recommandé dans la notice de dépôt : « l'industriel doit fournir une estimation du RDCR et des courbes d'acceptabilité pour une série d'au moins 3 prix, laissés à l'appréciation du demandeur, mais qui doivent être compris dans une fourchette allant de 50% à 120% du prix revendiqué. Au moins 2 de ces prix doivent être inférieurs au prix revendiqué ».
17. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous fournir, pour chaque paramètre du modèle, les indicateurs statistiques de la loi choisie (paramètres de position et de dispersion d'intérêt, p.ex. moyenne, médiane, 1^{er} et 9^{ème} déciles, 1^{er} et 3^{ème} quartiles), de sorte à pouvoir apprécier la pertinence de la loi choisie au regard de l'incertitude existante sur les valeurs possibles du paramètre.
18. Pouvez-vous rapporter plus clairement la méthode adoptée dans l'analyse probabiliste pour rendre compte de l'incertitude sur les données de survie (références souhaitées) ?

A la suite du projet d'avis validé le 15 avril 2014, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 27 mai 2014.

¹⁴ Commissariat général à la stratégie et à la prospective. Evaluation socioéconomique des investissements publics. Rapport de la mission présidée par Émile Quinet. Paris: CGSP; 2013. http://www.strategie.gouv.fr/blog/wp-content/uploads/2013/09/CGSP_Evaluation_socioeconomique_17092013.pdf

Bibliographie

Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644-57; discussion 657-8.

Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1;17(19):6338-46. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2267. Epub 2011 Aug 1.

Dolan P. Modeling valuations for EuroQol Health States. *Med Care*. 1997;35(11):1085-108.

Fourrier-Réglat, A. (2013) Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol*, 5.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-44.

HAS. (2011) Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine (2011) Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

Hedden L, Kennecke H, Villa D, Johnston K, Speers C, Kovacic L, et al. Incremental cost-effectiveness of the pre- and post-bevacizumab eras of metastatic colorectal cancer therapy in British Columbia, Canada. *Eur J Cancer*. 2012 Sep;48(13):1969-76. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.012. Epub 2012 Feb 9.

INCa. (2010). Survie des patients atteints d'un cancer en France: état des lieux.

Peeters M, Price T, Hotko Y, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4706-13.

Remak E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2004;91(1):77-83.

Shiroiwa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther*. 2010 Dec 1;14(6):375-84.

Sorbye, H. (2013). Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology*, 24, 2354-2360.

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, SNFGE. Cancer colorectal métastatique (mis à jour le 18/02/2014) Disponible sur : <http://www.tncd.org/>

Sorbye H. et al. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2013; 24: 2354–2360

Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Göke B, Kirchner T, Santas CC, Goldberg RM. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer*. 2012 Jul 15;131(2):438-45. doi: 10.1002/ijc.26400. Epub 2012 Jan 3.

~



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