



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Lutathera® (^{177}Lu -DOTA- octréotate)

Advanced Accelerator Applications

Date de validation par la CEESP : 22 mai 2018

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

Sommaire

Tables des illustrations.....	5
1. Avis de la CEESP	7
1.1 Sur le contexte.....	7
1.2 Sur l'analyse de l'efficacité	7
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.2.2 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'efficacité	8
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire	9
1.4 Conclusion de la commission.....	9
1.5 Données complémentaires attendues.....	9
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1 Objet de la demande	11
3.2 Produit et indication concernés par la demande	11
Indication	11
Stratégie thérapeutique	12
Place dans la stratégie thérapeutique.....	13
Essais cliniques en cours	13
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	14
3.4 Historique du remboursement	14
3.5 Population cible	14
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	16
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité.....	24
5.1 Objectif de l'étude d'efficacité.....	24
5.2 Choix structurants.....	24
5.2.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	24
5.2.2 La perspective	24
5.2.3 L'horizon temporel et l'actualisation	25
5.2.4 La population d'analyse.....	25
5.2.5 Les stratégies comparées	26
5.3 La modélisation	29
5.3.1 La population simulée.....	29
5.3.2 La structure du modèle.....	33
5.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle.....	35
5.3.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	36
5.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	43
5.4.1. Sources de données	43
5.4.2. Méthode d'estimation des scores d'utilité et données introduites dans le modèle	44
5.5 Mesure et valorisation des coûts.....	48
5.5.1 Coûts pris en compte.....	48
5.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	48
5.6 Validation	55
5.6.1 Validation interne du modèle	55
5.6.2 Validation externe	55
5.7 Résultats et analyses de sensibilité	57

5.7.1	Résultats de l'étude d'efficience	57
5.7.2	Résultats de l'analyse de coût.....	57
5.7.3	Résultats de santé.....	58
5.7.4	Analyse de l'incertitude.....	61
5.7.5	Discussion par l'industriel des résultats.....	71
5.7.6	Analyse et conclusion de la HAS.....	71
6.	Annexe 4 – Analyse critique de la méta-analyse en réseau.....	74
7.	Annexe 5 – Echange avec l'industriel	80

Tables des illustrations

Tableau 1. Estimation de la population cible incidente (source : rapport technique de l'industriel).....	15
Tableau 2. Caractéristiques de la population des essais NETTER-1 et ERASMUS (source : rapport technique de l'industriel).	29
Tableau 3. Données permettant de renseigner les caractéristiques de la population d'analyse (source : rapport technique de l'industriel).	31
Tableau 4. Fréquences des EI retenus de grade 3+ observés dans les études cliniques (source : rapport technique de l'industriel).	34
Tableau 5. Principaux résultats de l'essai ERASMUS (n=575 patients) (source : rapport technique de l'industriel).....	38
Tableau 6. Résultats de la méta-analyse (source : rapport technique de l'industriel).....	39
Tableau 7. Valeurs AIC/BIC pour les distributions paramétriques (Ensemble des patients NETTER-1) (source : rapport technique de l'industriel).	41
Tableau 8. Valeurs AIC/BIC pour les distributions paramétriques (ERASMUS) (source : rapport technique de l'industriel).	42
Tableau 9. Synthèse des utilités reportées dans les études internationales (source : rapport technique de l'industriel).....	43
Tableau 10. Utilités associées aux états avant progression et après progression chez les TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).	44
Tableau 11. Utilités associées aux états avant progression et après progression chez les TNE-P (source : rapport technique de l'industriel).	44
Tableau 12. Décréments d'utilités associées aux événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel).....	45
Tableau 13. Volumes consommés et coûts unitaires (source : rapport technique de l'industriel).	48
Tableau 14. Coût des traitements par cycle (source : rapport technique de l'industriel).	50
Tableau 15. Coût des traitements associés à l'injection de ¹⁷⁷ Lu-DOTA-octéotate (source : rapport technique de l'industriel).	51
Tableau 16. Coût par cycle liés aux événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel).....	52
Tableau 17. Résumé des coûts de suivi et de prise en charge (source : rapport technique de l'industriel).....	53
Tableau 18. Estimation du coût moyen des soins palliatifs (source : rapport technique de l'industriel).	54
Tableau 19. Résultats de l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel).....	57
Tableau 20. Coûts en euros ₂₀₁₇ par postes de dépenses sur l'horizon temporel, actualisés à 4% (source : rapport technique de l'industriel).	58
Tableau 21. Résultats de santé en année de vie gagnée sur la vie entière (source : rapport technique de l'industriel).....	59
Tableau 22. Résultats de santé en QALY sur la vie entière (source : rapport technique de l'industriel).	60
Tableau 23. Exploration de l'incertitude sur les choix structurants (source : rapport technique de l'industriel).....	61
Tableau 24. Exploration de l'incertitude sur l'extrapolation des données de survie (source : rapport technique de l'industriel).	62
Tableau 25. Exploration de l'incertitude sur le choix de certaines sources de données ou hypothèses pour les paramètres (source : rapport technique de l'industriel).	63
Tableau 26. Analyses de sensibilité déterministes (source : rapport technique de l'industriel).	64
Tableau 27. Distributions utilisées pour l'analyse de sensibilité probabiliste (source : rapport technique de l'industriel).....	65
Tableau 28. Résumé des scénarios influençant le plus résultats pour les TNE-GI.....	68
Tableau 29. Résultats des scénarios testés (source : rapport technique de l'industriel).	78

Tableau 30. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale (source : rapport technique de l'industriel).....	79
Figure 1. Répartition des TNE (source : rapport technique de l'industriel).	25
Figure 2. Algorithme de prise en charge recommandé par la SNFGE (source : rapport technique de l'industriel).....	26
Figure 3. Flux de patients dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel).	33
Figure 4. Structure du modèle pour le modèle de survie partitionné (source : rapport technique de l'industriel).....	37
Figure 5. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).	38
Figure 6. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-P (source : rapport technique de l'industriel).	39
Figure 7. Frontière d'efficacité analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel).	57
Figure 8. Expression linéaire du RDCR en fonction du coût d'acquisition du ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate (source : rapport technique de l'industriel).	63
Figure 9. Graphique de Tornado (source : rapport technique de l'industriel).	64
Figure 10. Plan coût efficacité (source : rapport technique de l'industriel).	66
Figure 11. Courbe d'acceptabilité (source : rapport technique de l'industriel).	66
Figure 12. Frontière d'efficacité TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).	67
Figure 13. Diagramme de tornado population TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).	68
Figure 14. Courbe d'acceptabilité analyse exploratoire TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).	69
Figure 15. Courbe d'acceptabilité analyse exploratoire TNE-P (source : rapport technique de l'industriel).	70
Figure 16. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).	75
Figure 17. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).	76

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Advanced Accelerator Applications, soutient une demande d'inscription de Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTA-octréotate) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Lutathera® est un radiopharmaceutique destiné à la radiothérapie interne vectorisée effectuée dans un centre de médecine nucléaire. Lutathera® est administré dans le cadre d'une hospitalisation de courte durée au cours de 4 perfusions espacées de 8 à 16 semaines.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine. En amont, l'utilisation de Lutathera® est donc conditionnée à une imagerie positive de la tumeur aux récepteurs de la somatostatine (scintigraphie par TEMP ou par TEP), examen permettant de confirmer l'expression des récepteurs.

Le Lutathera® a obtenu la désignation de médicament orphelin le 31 janvier 2008 et une AMM dans l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement le 26 septembre 2017.

Des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives et de cohorte ont été octroyées, respectivement, en novembre 2013 et en avril 2015.

L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II).

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé entre [REDACTED] d'euros après deux années de commercialisation pleine.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association de patients porteurs de tumeurs endocrines diverses (APTED) portant sur l'évaluation de Lutathera® a été transmise à la HAS.

1.2 Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'étude est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie (QALY) et en coût par année de vie du Lutathera® dans le traitement des patients adultes atteints de TNE-GEP non résécables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

L'objectif de l'industriel est en accord avec la demande de remboursement, mais la portée des résultats est limitée par rapport à l'objectif initial. En raison des données disponibles, les conclusions qui peuvent être retenues sur l'analyse de l'efficacité concernent uniquement l'efficacité de Lutathera® dans le traitement des TNE de l'intestin moyen (66% environ de la population de l'indication).

Compte tenu des données disponibles, seules des analyses exploratoires ont pu être réalisées pour documenter l'efficacité attendue dans la population des TNE gastro-intestinales et pancréatiques.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves). Ces réserves portent sur :

- la portée de la conclusion restreinte par rapport à l'objectif défini par l'industriel (la population d'analyse représente 66% de l'indication) ;

- la représentativité des comparateurs retenus insuffisamment documentée (proportion des comparateurs retenus comparativement aux traitements administrés en pratique courante selon le type de TNE) ;
- l'impossibilité d'évaluer l'efficacité de Lutathera® seul contrairement à l'objectif de l'évaluation (données uniquement en association à l'octréotide 30mg) ;
- les limites de la méta-analyse en réseau, questionnant sa faisabilité (manque de données par type de TNE, hétérogénéité des populations, traitement de référence (octréotide) avec dosages différents selon les essais, et des résultats avec des IC très larges) ;
- le choix du modèle paramétrique utilisé pour modéliser les courbes de survie (justification et validation externe insuffisantes considérant l'impact important sur les résultats).

1.2.2 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'efficience

Compte tenu des réserves énoncées, l'analyse de référence proposée par l'industriel apporte une information sur l'efficience du Lutathera® en association avec l'octréotide 30mg, dans le traitement des TNE de l'intestin moyen, versus l'octréotide 60mg et l'évérolimus.

Au prix revendiqué [REDACTED] et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 20 ans de Lutathera® *versus* évérolimus a été estimé à 59 769€/QALY.

La probabilité que Lutathera® maximise le bénéfice net au-delà d'un seuil de 60 000€/QALY est d'environ 50%. Cette probabilité reste constante au-delà de ce seuil de disposition à payer et est très proche de celle concernant l'évérolimus (de l'ordre de 40%) dont la courbe d'acceptabilité est parallèle¹.

Par ailleurs, de nombreux choix, hypothèses et sources peuvent modifier ces conclusions : Lutathera® peut être dominé selon les choix retenus en particulier concernant la modélisation et l'extrapolation des gains relatifs de survie.

Les résultats de l'analyse de référence sont incertains. Leur capacité à documenter l'efficience est à interpréter notamment au regard de :

- l'absence de données de survie globale matures (médiane non atteinte dans l'essai NET-TER-1) ;
- l'hétérogénéité des essais cliniques susceptibles de permettre une comparaison avec l'évérolimus.

Dans le scénario n'appliquant pas de gain de survie globale au-delà de la durée des essais (soit après 25 et 30 mois pour évérolimus et Lutathera® respectivement), le RDCR de Lutathera® *versus* évérolimus est estimé à 100 735€/QALY.

Ce scénario permet d'estimer l'impact associé aux hypothèses d'extrapolation des courbes de survie globale mais n'élimine pas l'incertitude associée aux limites de la comparaison indirecte avec l'évérolimus. Compte tenu du positionnement de ce produit sur la frontière d'efficience et plus généralement du manque d'informations sur la représentativité en pratique courante des comparateurs retenus, l'absence de comparaison robuste limite les conclusions.

¹ Figure 11 page 66

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

D'après l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque le chiffre d'affaire (CA) prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire (AIB) est laissé à la libre appréciation de l'industriel.² Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Le CA toutes indications était évalué [REDACTED] d'euros TTC en 2^e de commercialisation de Lutathera® dans le bordereau de dépôt du dossier du 21/11/2017.

1.4 Conclusion de la commission

Dans le traitement des TNE de l'intestin moyen, les résultats de l'analyse de référence présentés par l'industriel sont très incertains en raison à la fois des hypothèses faites sur les gains de survie globale à long terme, et des limites de la comparaison indirecte avec l'évérolimus.

A partir des données disponibles, il n'est pas possible d'estimer précisément le RDCR de Lutathera® en association avec l'octréotide 30mg versus évérolimus au prix revendiqué:

- D'une part, considérant les données de survie globale disponibles en tenant compte de cette incertitude, le RDCR se situerait entre 60 000€/QALY et 100 000€/QALY.
- D'autre part, le manque de données robustes concernant la comparaison avec l'évérolimus ne permet pas de distinguer clairement les deux produits en termes d'efficience ; la probabilité de maximiser le bénéfice net n'est jamais supérieure à 50%.

Considérant l'état actuel des connaissances, la CEESP n'est pas en mesure de conclure à l'efficience du produit dans l'ensemble de l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement.

1.5 Données complémentaires attendues

Un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre d'avoir une analyse de l'efficience sur la population de l'indication dans son ensemble.

A ce titre, les données d'ATU constituent une source d'information en vie réelle qui auraient été attendues dès le dépôt d'une primo inscription.

Des données de survie globale et des données de survie comparatives avec les thérapies ciblées sont notamment attendues dans le cadre d'une demande de réévaluation.

Des données sur la répartition des produits en pratique pour renseigner la place du produit en vie réelle sont également attendues.

² Ministère des Solidarités et de la Santé. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (Leem) : « Les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en 2^e année de commercialisation est supérieur à 50M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au Comité une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique ». 2015. URL :

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

Tableau : synthèse des réserves

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Portée de la conclusion restreinte par rapport à l'objectif : population d'analyse représentant 66% des patients de l'indication.		+	
Représentativité des comparateurs retenus : les données fournies ne permettent pas de documenter la proportion des comparateurs retenus comparativement aux traitements administrés en pratique courante selon le type de TNE.		+	
Modélisation			
L'impossibilité d'évaluer l'efficacité du ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octréotate seul contrairement à l'objectif de l'évaluation (données uniquement en association à l'octréotide 30mg dont le statut n'est pas clair : traitement actif ou uniquement symptomatique).		+	
Incertitudes et limites qui questionnent la faisabilité de la MAR (manque de données par type de TNE, hétérogénéité des populations, traitement de référence (octréotide) avec dosages différents selon les essais et résultats avec des IC très larges).		+	
La méthode de modélisation hétérogène des courbes de survie (ajustement et extrapolation des courbes de KM pour ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octréotate et le traitement de référence de la MAR octréotide 60 mg <i>versus</i> application des HR issus de la MAR pour évérolimus) avec un impact acceptable compte tenu des limites de la MAR.	-		
Choix de ne pas avoir utilisé les courbes de Kaplan Meier jusqu'à leur point de suivi maximum non explicité, ni testé.	-		
Choix du modèle paramétrique utilisé pour modéliser les courbes de survies (justification et validation externe insuffisantes considérant l'impact important sur les résultats).		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Données de qualité de vie transformées en EQ5D par un algorithme non validé pour la France.	-		
Données non spécifiques à la population simulée en analyse de référence (patients atteints de TNE de l'intestin moyen).	-		
Estimation des scores d'utilité associés aux états de santé et celle des désutilités liées aux événements indésirables ne reposant pas sur la même méthode.	-		
Manque de précisions concernant les données de qualité de vie recueillies (nombre de questionnaires utilisés pour documenter l'utilité pour chaque état de santé) dans l'essai ERAMUS (utilisée en analyse de référence).	-		
Non prise en compte de la désutilité liée au mode d'administration de ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octréotate (injection + séance de radiothérapie interne vectorisée).	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence de présentation des nuages de points en multi-options.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire Advanced Accelerator Applications s'inscrit dans le contexte d'une demande d'inscription de Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

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

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé entre [REDACTED] après deux années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Lutathera®, dont la substance active est lutécium-oxodotrétide (¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate), est un médicament radiopharmaceutique destiné à la radiothérapie interne vectorisée (RIV).

Le champ d'application de la RIV s'est étendu à partir des années 1970 avec le développement de nouveaux vecteurs de radionucléides tels que les analogues de la somatostatine radiomarqués dont fait partie ce produit.

Lutathera® est constitué de 3 composantes essentielles :

- un peptique ayant une très forte affinité pour le sous-type 2 du récepteur de la somatostatine,
- un agent chélateur assurant le couplage entre le peptide (analogue de la somatostatine) et le radionucléide,
- un radioélément thérapeutique émetteur essentiellement bêta, ¹⁷⁷Lu, présentant une pénétration tissulaire maximale de 2,2 mm, suffisante pour entraîner la destruction des cellules malignes dans lesquelles il a été internalisé, sans altérer les cellules saines constituant le tissu avoisinant la tumeur.

L'affinité du lutécium oxodotrétide pour les récepteurs de la somatostatine permet de cibler les cellules tumorales exprimant ces récepteurs et d'assurer une grande précision dans la distribution du rayonnement au sein de la tumeur tout en préservant les tissus sains.

Son utilisation est conditionnée à une imagerie positive de la tumeur aux récepteurs de la somatostatine (scintigraphie par TEMP ou par TEP), examen permettant de confirmer l'expression des récepteurs.

Indication

Les TNG-GEP sont des tumeurs rares qui peuvent se développer en de multiples localisations de l'appareil digestif. Leur incidence est faible mais ce sont des tumeurs fréquentes en termes de prévalence du fait de leur évolutivité lente et de l'augmentation de l'incidence sur les quatre dernières décennies (1% des cancers digestifs et 2^e cancer digestif après le cancer colorectal).

Ces tumeurs peuvent être plus ou moins différenciées. Selon la classification OMS 2010, trois catégories principales sont distinguées : les tumeurs neuroendocrines G1 et G2 bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines G3 à grandes ou petites cellules, par définition peu différenciés. Le grade tumoral est défini en fonction de l'index mitotique et de l'indice de prolifération Ki-67.

D'un point de vue anatomique, les TNE-GEP peuvent se diviser en 3 groupes :

- les tumeurs localisées sur le système digestif haut (œsophage, estomac, pancréas, duodénum) ;
- les tumeurs provenant du système digestif moyen (intestin grêle, appendice, colon ascendant) ;
- les tumeurs provenant du système digestif bas (côlon distal, rectum).

En pratique clinique, les TNE-GEP sont souvent subdivisées en 2 catégories : tumeurs tractus gastro-intestinal ou digestive (TNEGI) représentant environ 80% des TNE-GEP et les TNE duodéno-pancréatiques (TNE-P).

La majorité des TNE-GEP, entre 69% et 86% selon les sources françaises, sont des tumeurs bien différenciées. Parmi les TNE bien différenciées malignes, la localisation la plus fréquente est l'intestin grêle puis le pancréas.

L'âge moyen au diagnostic est moins élevé que pour les autres cancers digestifs. Il se situe autour de 67 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme. Le sex-ratio est presque égal à 1 en France sauf dans un registre où l'on retrouve une légère prédominance masculine (sex-ratio égal à 1,5).

Les TNEGEP sont souvent asymptomatiques aux stades précoces, plus de la moitié sont diagnostiquées à un stade très avancé inopérable ou métastatique (site métastatique privilégié étant le foie).

Les TNE-GEP sont des maladies graves mettant en jeu le pronostic vital et qui peuvent altérer la qualité de vie des patients. Les facteurs de mauvais pronostic sont le faible degré de différenciation, le grade histologique élevé et la présence de métastases.

Le taux de survie relative à 5 ans des TNE-GEP bien différenciées est d'environ 50% et 40% à 10 ans en France contre 4,5% pour les tumeurs peu différenciées. Ces taux variant toutefois selon la localisation du site primitif (moins bon pronostic pour le pancréas).

Stratégie thérapeutique

La prise en charge de ces tumeurs requiert une approche pluridisciplinaire (RCP régionale). La plupart des TNE sont prises en charge dans un centre de référence appartenant au réseau RENATEN (Réseau National de Prise en charge des Tumeurs (Neuro-) Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires), labellisé par l'INCa en 2009.

Les recommandations françaises de prise en charge des TNE-GEP ont été publiées dans le Thésaurus National de cancérologie digestive (TNCD).

L'objectif thérapeutique principal est défini selon l'état du patient : enlever la tumeur ou en limiter l'extension et contrôler les sécrétions hormonales lorsqu'elles sont présentes. La survie des patients avec une TNE métastatique bien différenciée pouvant être prolongée, la stratégie thérapeutique doit prendre en compte les risques immédiats associés aux traitements et la nécessité d'éviter la toxicité séquellaire pouvant interdire d'autres lignes thérapeutiques.

Le traitement de 1^{ère} intention est la chirurgie.

Un traitement anti tumoral, non chirurgical, est envisagé lorsque cette dernière n'est pas recommandée (métastases, résection non réalisable). Les recommandations se distinguent selon le type de TNE (Thésaurus national cancérologie digestive, recommandations européennes et avis d'experts):

- Pour les TNE d'origine gastro-intestinale (TNE-GI), non résécables ou métastatiques bien différenciés :
 - les traitements systémiques : somatostatine à dose antitumorale, dont lanréotide (ASMR V dans les tumeurs progressives) ou à double dose, dont ocréotide 60 mg (option hors AMM).
 - les thérapies ciblées sont une option (évérolimus a une AMM dans les tumeurs non fonctionnelles).
 - les traitements locaux (chimioembolisation) en présence de métastases hépatiques (non substituables aux traitements systémiques).
- Pour les TNE duodéno-pancréatiques (TNE-P) progressives, non résécables ou métastatiques bien différenciés :
 - la chimiothérapie ;
 - les thérapies ciblées (évérolimus ou sunitinib) ;
 - les traitements locaux (chimioembolisation) en 2^e intention uniquement ;
 - l'ocréotide 60 mg n'a pas d'AMM et le SMR du lanréotide a été jugé insuffisant ;
 - l'embolisation artérielle hépatique, traitement non médicamenteux, en cas de maladie du foie et en l'absence de métastase extra-hépatiques après exérèse du primitif.

L'industriel précise que les traitements sont de deux types : traitements des symptômes liés aux sécrétions tumorales (analogues de la somatostatine (SSAs) (AMM, Référence) et dans une moindre mesure l'interféron alfa (hors AMM, Option)) ou traitements systémiques des TNE non-résécables ou métastatiques, progressives, bien différenciés (G1 et G2) qui reposent essentiellement sur les thérapies ciblées (évérolimus uniquement pour les TNE-GI et évérolimus et sunitinib pour les TNE-P).

Aucune des stratégies disponibles ne couvre l'AMM du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate est le seul radiopharmaceutique à visée thérapeutique indiqué dans la prise en charge des TNE GEP. Son utilisation est conditionnée à une imagerie positive de la tumeur aux récepteurs de la somatostatine (scintigraphie par TEMP ou par TEP). Cet examen compagnon permet de confirmer la surexpression de ces récepteurs avant l'initiation du traitement et de ne sélectionner que les patients) susceptibles de tirer un bénéfice du traitement. Cette imagerie fait partie du bilan diagnostique de 1^{ère} intention des TNE gastro-entéro-pancréatiques bien différenciés.

Le traitement est administré, dans le cadre d'une hospitalisation de courte durée, au cours de 4 perfusions espacée de 8 à 16 semaines. L'administration se fait uniquement dans les centres de médecine nucléaire ayant un service agréé et du personnel autorisé ainsi que des chambres radioprotégées.

Le produit a une demi-vie de 6,647 jours et il est susceptible de contenir des impuretés dont la demi-vie est de 160,9 jours. Environ 60% du médicament est éliminé par les urines dans les 24 heures et 65% dans les 48 heures.

Une solution d'acides aminés est administrée par voie intraveineuse afin de protéger la fonction rénale.

Essais cliniques en cours

Les essais en cours concernent la demande d'indication.

Aucune demande d'extension ne peut être anticipée compte tenu des éléments connus au moment de l'évaluation.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate a obtenu la désignation de médicament orphelin le 31 janvier 2008

Il est mis à disposition de patients dans le cadre d'ATU nominative et de cohorte respectivement depuis le 26 novembre 2013 et le 23 avril 2015 :

- 69 patients ont été pris en charge depuis novembre 2013 dans le cadre d'une ATU nominative, dont près de la moitié concernant des patients souffrant de TNE pancréatiques ;
- [REDACTED]

Il est à noter que dans ce cadre de ces ATU le traitement est utilisé chez l'adulte avec des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) au stade métastatique ou inopérables et progressives, surexprimant des récepteurs de la somatostatine et dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20%, ou présentant un index mitotique (IM) faible lorsque le Ki67 n'a pas été déterminé.

Le traitement est également utilisé dans le cadre d'un usage compassionnel dans 9 pays européens et « Early Access Programm » aux Etats-Unis.

L'AMM a été obtenue le 26 septembre 2017 chez les adultes pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate se présente sous la forme d'un flacon à dose unique prêt à l'emploi.

Le prix revendiqué est de [REDACTED] par flacon.

La dépense annuelle par patient est estimée par l'industriel à [REDACTED] pour un cycle complet de traitement.

3.5 Population cible

La population cible correspond aux patients adultes atteints d'une tumeur TNE-GEP bien différenciée (G1, G2) non résécable ou métastatique, progressive et qui exprime des récepteurs de la somatostatine.

L'industriel se fonde sur les avis précédents de la commission de la transparence pour estimer la population incidente :

- L'incidence des TNE est d'environ 5,25/100 000/an, dont environ 30% sont des tumeurs d'origine pulmonaire soit une incidence des tumeurs d'origine digestive d'environ 3,67/100 000 par an (avis CT Sandostatine 2016).
- Les TNE d'origine gastro-intestinale représentent 80% des TNE digestives (avis CT Afinitor, 2017).
- Le pourcentage de patients avec une maladie non résécable au diagnostic serait de 50% environ et environ 85% des TNE digestives seraient bien différenciées (grade 1 ou 2) (avis CT Sandostatine 2016).

Si l'on applique ces estimations à la population française au 1^{er} janvier 2017 l'incidence des TNE digestives serait de 2 462 nouveaux cas par an en France, dont environ 1 046 seraient des TNE bien différenciées et non résécables au diagnostic (837 TNE GI et 209 TNEP) (Tableau 1).

Tableau 1. Estimation de la population cible incidente (source : rapport technique de l'industriel).

	Taux / proportion	Patients
Population française au 1er février 2017	-	66 991 000
Incidence des TNE (toutes TNE)	5,25 / 100 000	3 517
TNE digestives	70%	2 462
Tumeur non résécable	50%	1 231
TNE bien différenciées	85%	1 046
TNE Gastro-intestinales	80%	837
TNE duodéno-pancréatiques	20%	209
TNE Gastro-intestinales positives aux récepteurs de la somatostatine	70 à 90%	586 à 753
TNE Duodéno-pancréatiques positives aux récepteurs de la somatostatine	50 à 80%	105 à 167
TOTAL Population Cible	-	691 à 920

Une majorité des TNE-GEP expriment des récepteurs à la somatostatine et peuvent donc être traitées : 70 à 90% des TNE ayant pour origine l'intestin moyen (586 à 753) et 50 à 80% des TNE pancréatiques (105 à 167) (Turaga et al., 2011).

L'industriel estime la population cible, parmi les patients nouvellement diagnostiqués, serait comprise entre 690 et 920 patients environ par an.

La population prévalente est estimée à environ 8 856 patients français à partir des données publiées en 2013 par Van der Zwan et al. (2013) (prévalence de 13,22/100 000 habitants en Europe). La proportion de ces patients qui pourrait être amenée à bénéficier d'un traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate n'a pas pu être estimée.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : Inscription de Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate) pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes. Le dossier soutient une demande d'inscription au remboursement avec une revendication d'ASMR importante (ASMR II).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'efficience liée à l'utilisation de Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate) au sein de la population d'indication suivante dans le contexte français : « Traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes. »	Conforme L'indication dans le traitement correspond à l'AMM.
Choix structurants	
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (ACU) dont le critère de résultat est l'année de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé (QALY) complétée par une analyse coût-efficacité (ACE) avec l'année de vie gagnée comme critère de résultat.	Conforme
Perspective : Collective- tout financeur	Acceptable
Horizon temporel : Analyse principale – vie entière.	Cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et le choix des critères de résultats.
Actualisation : 4% en AR (AS : 2,5 et 0%)	Conforme
Population d'analyse (analyse de référence) : <u>Patients avec TNE de l'intestin moyen</u> : patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen métastatique ou localement avancée, progressive, bien différenciée (grade 1 ou 2), non résécable, exprimant les récepteurs de la somatostatine. Sous-population d'analyse : aucune Analyses exploratoires sur d'autres populations : • <u>Patients avec TNE gastro-intestinales (TNE-GI)</u> : patients atteints d'une TNE-GI métastatique ou localement avancée, progressive, bien différenciée (grade 1 ou 2), non résécable, exprimant les récepteurs de la somatostatine • <u>Patients avec TNE pancréatique (TNE-P)</u> : patients atteints d'une TNE-P métastatique ou localement avancée, progressive, bien différenciée (grade 1 ou 2), non résécable, exprimant les récepteurs de la somatostatine	La population de l'analyse de référence ne correspond pas à la population de l'indication. Elle est plus restreinte, cela limite la portée de la conclusion. Les TNE de l'intestin moyen représente 66% des TNE-GEP.

Options comparées en analyse de référence Intervention : ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate Compareurs (analyse de référence): octréotide LP à 60 mg (double dose) et évérolimus Compareurs (analyses exploratoires): <u>Pour les TNE-GI:</u> octréotide LP à simple dose (30mg) et évérolimus <u>Pour les TNE-P :</u> évérolimus, sunitinib et placebo. Compareurs non retenus : TNE-P : chimiothérapie, chimio embolisation, transplantation hépatique après exérèse du primitif. TNE-GI : chimiothérapie, interféron, transplantation hépatique après exérèse du primitif.	D'après les estimations de l'industriel, [REDACTED]. Cependant, ce pourcentage ne permet d'identifier ni la place occupée par les différentes alternatives selon le type de TNE-GEP, ni celle de l'octréotide selon le dosage (30 mg ou 60 mg). Si le choix des compareurs est cohérent avec les données disponibles, toutes les options ne sont pas retenues. L'exclusion de la transplantation hépatique et de la chimio embolisation est acceptable dans la mesure où ces traitements ne sont pas considérés comme substituables aux traitements des TNE-GEP. Il semble que la chimiothérapie est moins utilisée. Le statut de l'octréotide 30 mg, classé comme symptomatique par l'industriel, n'est pas clair au vue des données présentées dans le cadre de l'échange technique montrant un effet du traitement sur la survie sans progression. En outre, il est mentionné comme pouvant être une alternative à un traitement actif.
Modélisation	
Population simulée AR : La population simulée correspondant à la population étudiée dans l'essai pivot de phase III NETTER-1. 6 centres français avec 21 patients ont participé à l'essai. <u>Analyses exploratoires :</u> TNE-GI essai NETTER-1, TNE-P essai de phase I-II ERASMUS (578 patients dont 433 TNE-GEP). La population de l'essai NETTER-1 est attendue être représentative des patients atteints de TNE-GI considérant la proportion de patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen parmi les TNE-GI, la cohérence des résultats entre NETTER-1 et ERASMUS, du schéma d'administration du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et de sélection des patients (identification des récepteurs de la somatostatine). Concernant les TNEP, l'essai ERASMUS est attendu être représentatif considérant la cohérence de cet essai avec celui de NETTER-1. Par ailleurs, les arguments en faveur d'une transposabilité des résultats cliniques observés dans NETTER-1 à la population de patients souffrant de TNE P sont liés à l'efficacité attendue, soutenue par les experts, sur les TNE exprimant des récepteurs de la somatostatine et cela indépendamment du site primitif de la tumeur.	La population simulée en AR est cohérente avec la population d'analyse telle que définie par l'industriel mais pas avec la population de l'indication pour laquelle une demande d'inscription est formulée. La représentativité de la population simulée à la population à traiter en France atteint des TNE-intestin moyen, pour la population d'analyse, semble acceptable au regard de la comparaison des données des registres français à celle de l'essai clinique NETTER-1. La concordance des populations simulées dans les analyses exploratoires aux populations étudiées supposent : - que les données d'efficacité de l'essai NETTER-1 (portant sur une population plus restreinte) sont transposables à l'ensemble des patients ; - que l'essai ERASMUS est représentatif de la population de patients atteints de TNE-P. Des arguments sont présentés pour soutenir la possibilité de transposer les données des essais aux différentes populations concernées, cela reste une hypothèse forte qui ne peut être validée à partir des données disponibles. L'industriel précise d'ailleurs clairement qu'il s'agit d'analyses exploratoires.

Modèle : Un modèle de survie partitionnée en multi-états de type « aire sous la Courbe »	Conforme
Etats du modèle : 3 états SSP, SPP, Décès Hypothèses : Post progression : aucun traitement actif n'est administré. Seuls les patients symptomatiques continuent de recevoir jusqu'au décès un traitement (analogue de la somatostatine, 30mg).	Le choix de ne pas modéliser de 2 ^e ligne de traitement est acceptable. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que ce choix est attendu être conservateur.
Etats intercurrents Ils sont estimés à partir des essais NETTER 1 (¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate et octréotide), RADIANT-4 et 3 (évérolimus respectivement, AR/TNE-GI et TNE-P) et Raymond 2011 (sunitinib). <i>Effets indésirables</i> : EI liés au traitement de grade 3 ou + si fréquence >1% dans un des bras des essais sources. Les conséquences des EI sont modélisées par cycle. $\text{Proba d'EI par cycle} = 1 - [(1 - \text{fréquence d'EI au cours de l'essai})^{(1/\text{durée totale du traitement})}]$. Pour les évérolimus et sunitinib : récurrence non prise en compte en l'absence de données permettant de l'estimer. <i>Arrêt de traitement</i> : ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate : Le nombre moyen d'administration est de [REDACTED]. Les arrêts de traitements, avant la fin du protocole, peuvent être motivés par la progression de la maladie (évaluée selon les critères RECIST 1.1) ou par toutes autres causes (EI, par exemple). Pour les comparateurs : arrêts de traitement seulement liés à la progression à l'exception d'évérolimus (mêmes causes d'arrêts possibles que pour le ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate). Pour évérolimus, le rapport de durée de traitement sur la SSP observé dans les essais est modélisé : durée de traitement = 0,835 SSP (analyse de référence et TNE-GI – essai RADIANT 4), et 0,800 SSP (TNE-P, essai RADIANT 3).	<i>EI</i> : La restriction de la sélection des EI aux grades 3 et 4 est en faveur du produit évalué. Le choix de ne pas appliquer de récurrence pour les EI des comparateurs en l'absence de données disponibles est un choix conservateur. Le choix retenu d'appliquer la fréquence des EI observée dans NETTER 1 pour l'octréotide quel que soit la dose reçue n'est pas le plus conservateur, mais a un impact négligeable. <i>Arrêt de traitement</i> : Le choix du rapport de la durée de traitement sur la SSP pour évérolimus est le plus conservateur parmi les options envisageables. La même règle n'est cependant pas appliquée pour sunitinib dans l'analyse exploratoire, ce qui est attendu être favorable au produit évalué.
Gestion de la dimension temporelle : Durée de simulation 20 ans. Cycle de 4 semaines, correspondant à la durée des cycles de traitement par octréotide 60 mg dans le protocole de l'essai NETTER-1. Une correction de demi-cycle a été appliquée. En AR : Pour les courbes associées au ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate et à l'octréotide 60mg, une modélisation (puis extrapolation) des données de l'essai NETTER-1 est réalisée dès le 1 ^{er} cycle du modèle (courbes KM non utilisées), en supposant que les données observées dans l'essai suivent une distribution statistique théorique (cf. construction courbes de survie). Pour	La durée de simulation et le choix de l'horizon temporel sont cohérents : à 20 ans moins de 1% de la population est encore en vie. Le choix de ne pas avoir utilisé les courbes KM jusqu'à leur point de suivi maximum n'est pas discuté. Le fait d'extrapoler les courbes dès le 1 ^{er} cycle ne permet pas d'utiliser pleinement l'ensemble des informations connues. L'utilisation des courbes KM auraient dû à minima être testée en analyse de sensibilité.

évérolimus, les HR issus de la méta-analyse en réseau (MAR) ont été appliqués. Méthodes d'estimation des courbes de survie La SSP et SG ont été modélisées à partir des résultats de l'étude NETTER-1 pour l'analyse de référence et l'analyse exploratoire sur les TNE-GI. L'étude ERASMUS a été utilisée pour documenter l'analyse exploratoire dans les TNE-P. Sources de données : <u>Essai NETTER-1</u> (231 patients). Analyse finale 30 juin 2016 (avec un suivi médian de 22,44 mois pour le bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et de 18,41 mois pour le bras octréotide 60 mg) : SG : HR=0,536 [IC95 0,333-0,564] (p=0,0094 non significatif au seuil de risque alpha retenu). A cette date, médiane de SG non atteinte pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et de 27,4 mois pour octréotide 60 mg. SSP : HR=0,21 [IC95 0,13-0,33]. <u>Essai ERASMUS (patients TNE-P uniquement)</u> : TNE-P SSP 30,6 mois et SG : 71,6 mois.	Aucune donnée permettant d'évaluer l'effet du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate seul n'est disponible. L'essai NETTER 1 évalue l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate en association avec l'octréotide 30 mg. Concernant les données issues de l'essai NETTER-1, il est noté, qu'outre le faible nombre d'événements survenus pendant le suivi, le nombre de perdus de vue étaient important dans les deux bras. A 30 mois, le nombre de sujets à risque étaient de 17 dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et de 9 dans le bras octréotide 60 mg. Le nombre d'événements survenus étaient respectivement de 28 et 43 dans chacun des bras. Ce point n'a pas été suffisamment discuté.
--	--

	Modélisation des courbes de KM via modèle paramétrique	Application du HR issu de la MAR	
Analyse de référence TNE-intestin moyen	- bras octréotide (60mg) - bras ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate <u>Source</u> : essai NETTER-1 <u>Modèle</u> : SSP et SG → Weibull (AS : exponentiel, log normal et log logistique)	- bras évérolimus (vs octréotide) : SSP : 0,56 [0,05-6,97] SG : 0,64 [0,05-8,26]	Des précisions étaient attendues sur la démarche suivie sur la validation de l'hypothèse des risques proportionnels notamment pour justifier du choix du modèle paramétrique utilisé pour ajuster et extrapoler les courbes de survie sans progression de l'essai NETTER-1. Si ce choix ne modifie pas les conclusions, il a un impact important sur le RDCR. Dans l'analyse de référence sur la population TNE-intestin moyen, la méthode n'est pas homogène : modélisation des courbes de KM issus de l'essai NETTER-1 (¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate) associé aux HR issus de la MAR (comparateur hors traitement de référence). Cela doit être mis en regard avec les incertitudes de la MAR et le fait que cela est plutôt conservateur par rapport à l'utilisation des valeurs centrales des HR estimés dans la MAR (cf résultats MAR ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate TNE-GI). Les essais incluent dans la MAR présentent une hétérogénéité en termes de durée de la pathologie, de localisation et de caractère fonctionnel ou non de la tumeur. La MAR a été réalisée en faisant des hypothèses fortes : - L'octréotide 30 mg et le placebo étaient équivalents à l'octréotide 60 mg. Cette hypothèse forte est attendue être conservatrice. - La population de l'essai NETTER 1 (patients atteints de TNE-intestin moyen ayant progressé sous octréotide 30 mg) est comparable aux populations des essais RADIANT 2/4 (incluant des patients TNE fonctionnelles et non fonctionnelles métastatiques ou localement avancées, ayant progressées radiologiquement). sans impact attendu sur l'effet traitement. Pour les analyses exploratoires, des problèmes d'hétérogénéités sont également présents.
Analyse exploratoire TNE-GI	- bras octréotide (60mg) <u>Source</u> : essai NETTER-1 <u>Modèle</u> : SSP et SG → Weibull (AS : exponentiel)	- bras évérolimus (vs octréotide) : SSP : 0,56 [0,05-6,97] SG : 0,64 [0,05-8,26] - bras ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate (vs octréotide) : SSP : 0,21 [0,02-2,68] SG : 0,46 [0,03-6,24]	
Analyse exploratoire TNE-P	- bras ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate <u>Source</u> : essai ERASMUS (patient TNE-P uniquement) <u>Modèle</u> : SSP et SG → SSP et SG → Weibull (AS : exponentiel)	- bras évérolimus (vs ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate) : SSP : 1,67 [0,05-59,55] SG : 1,96 [0,05-72,53] - bras sunitinib (vs ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate) : SSP : 1,99 [0,06-71,23] SG : 0,77 [0,02-31,51] - bras placebo (vs ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate) : SSP : 4,76 [0,39-59,02] SG : 1,88 [0,15-24,05]	

Validation Validation interne technique et apparente effectuée par un tiers. SG : pour l'analyse de référence, validation externe à partir d'un essai clinique non utilisé et d'un registre français, à savoir les données de l'essai PROMID et de l'étude du registre bourguignon (Lepage 2004) : - L'étude PROMID incluait 85 patients : la SG à 5 ans et 10 ans était estimée à 60% et 35 % respectivement (médiane de SG : 84.7 mois). - L'étude rétrospective du registre bourguignon incluait 229 patients dont 20,5% était des TNE-P avec un suivi sur une période de 24 ans. Les survies observées à 5 et 10 ans étaient de 43% et 29%. L'industriel conclut que les données de survie issues de l'essai NETTER-1 sont cohérentes par rapport aux données de long terme chez des populations naïves de traitement systémique.	Pour la SG en AR, les données du modèle semblent plus défavorables à celles des autres sources mais l'industriel justifie ce point au regard des différences de population (population naïves de traitement versus patients ayant déjà reçu plusieurs lignes). La validation proposée est insuffisante pour conforter les résultats du modèle. Pour discuter de la validité, les résultats du modèle – et non uniquement de l'essai - les données de vie réelle (registres, etc.) pour les bras octréotide et placebo ou les données des essais auraient pu être davantage exploitées. Une confrontation des traces de Markov avec les données épidémiologiques aurait également pu être utile. Une présentation sur un même graphique, respectivement pour la SSP et la SG, les courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai NETTER-1 et les traces de Markov est proposée. Cependant le choix de présenter toutes les options d'extrapolations rend le graphique peu lisible.
Mesure et valorisation des états de santé	
Sources données : • Etats de santé : Essai ERASMUS. Questionnaires EORTC QLQ-G.I.NET21 récoltés toutes les 12 semaines tout au long du suivi. Valorisation via transformation en EQ-5D-3L via un algorithme de mapping (Longworth et al, 2014) puis pondération avec les préférences associées en population française. Les sources de données d'utilité françaises alternatives identifiées dans la littérature étaient issues du questionnaire EORTC QLQC30 et le questionnaire Nottingham Health Profile. • EI : En l'absence de données disponibles, les valeurs de désutilité liées aux EI sont issues de la littérature. Méthode : Utilisation des valeurs d'utilité issues de l'essai ERASMUS par états de santé (SSP et SPP), quel que soit le traitement (données par bras dans l'état SSP issues de l'essai NETTER-1 testées en AS). Des désutilités liées aux EI ont été intégrées considérant les profils de tolérances des traitements comparés.	Les sources et la méthode utilisées pour valoriser les utilités associées aux différents états du modèle sont globalement présentées. Des précisions supplémentaires concernant les données de qualité de vie recueillies (ex. nombre de questionnaires utilisés) auraient été utiles. Le choix d'utiliser les données de l'essai ERASMUS est justifié par la volonté d'harmoniser la source pré et post progression. Néanmoins, la méthode repose sur l'hypothèse que l'utilité des patients atteints de TNE-GI (population de l'essai ERASMUS) est similaire à celle des patients atteints de TNE de l'intestin moyen (population de l'AR). Utiliser les données de qualité de vie de l'essai NETTER-1 en pré-progression fait augmenter le RDCR jusqu'à 9 % lorsque les données sont traitées par état de santé et le fait diminuer de 4% lorsqu'elles sont traitées par bras séparés. Le fait de ne pas disposer de données d'EQ-5D impose de recourir à des hypothèses de transformation qui génèrent de l'incertitude supplémentaire. Le choix de l'algorithme retenu est justifié, mais l'impact de ce choix aurait toutefois pu être testé en analyse de sensibilité. L'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé et celle des désutilités liées aux EI ne reposent pas sur la même méthode. Les désutilités proviennent de différentes sources et ne sont pas spécifique à cette pathologie. La désutilité associée au mode d'administration (séance de radiothérapie interne vectorisée par rapport à un traitement par voie orale) n'a pas été prise en compte. Le manque de donnée limite l'estimation de l'impact que cela peut avoir en pratique.

	Le calcul des désutilités par état de santé repose sur certains choix non conservateurs et dont l'impact est estimé négligeable par l'industriel pris indépendamment, mais qui pourraient de façon cumulée ne pas être neutres sur les résultats. Pour TNE-P aucune différence significative entre l'utilité pré et post progression n'apparaît (l'intervalle de confiance post progression est plus large que celui pré-progression). La cohérence des données n'est pas discutée par l'industriel.
Mesure et valorisation des coûts	
Actualisation : Euros 2017 Acquisition : source Base des médicaments et informations tarifaires <u>Traitements comparés</u> ▪ Prix revendiqué de Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate) : [REDACTED] 4 perfusions espacées de 8 à 16 semaines. ▪ Sandostatine® LP (ocréotide LP) : 1 510,06€TTC/30mg (AR : 60mg, GI : 30mg) ▪ Afinitor® (évérolimus) : 3 500,11€TTC/boite de 30 comprimés (10mg/jour) ▪ Sutent® (sunitinib) : 3 425,54€/TTC (25mg+12,5mg) <u>Traitements liés aux sécrétions tumorales</u> ▪ Sandostatine® LP (ocréotide LP) : 1 510,06€TTC/30mg/4 semaines chez les patients symptomatiques : 20%(AR), 10% (GI et P)- jusqu'au décès. <u>Traitements concomitants au Lutathera®</u> : ▪ Acides aminés : clinisol 15%, vamin 18-18% : intra-GHS ▪ Antiémétiques : Ondansetron 17,41€ (administré à 83% des patients du bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate dans l'essai NETTER-1). Administration <u>Traitements par voie orale</u> : évérolimus, sunitinib → aucun coût d'administration <u>Traitements par voie intramusculaire/sous-cutanée</u> : ocréotide LP (30mg et 60mg) → tarif de consultation chez un généraliste + dépassement d'honoraire moyen (source : Open Damir) : 27,70€ <u>Traitement par voie intraveineuse/sous-cutanée au cours d'une séance de radiothérapie interne vectorisée</u> : ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate → GHM 17K09 « irradiation interne » valorisé à partir de l'ENC MCO 2015 (2 255€)	La méthode est globalement bien décrite et acceptable. Manque de précision sur deux points : - l'application du coût de transport ; - la méthode de recueil et prise en compte des avis d'experts dans l'estimation des coûts de la prise en charge.

Transport : 36€ pour chaque séance de radiothérapie, administration d'octréotide (IV), hospitalisation pour EI (AS : aucun coût de transport pour EI et coût de transport y compris pour les soins de suivi en ambulatoire).

Suivi : Indépendamment des traitements et états de santé.

L'identification des examens et de leurs fréquences sont issues des recommandations du TNCD et d'avis d'experts (N=5)

EI : hypothèse de prise en charge exclusive à l'hôpital. Valorisation ENC MCO 2015 (incluant les coûts de structure).

En AS : hypothèse pour le bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate uniquement, certains EI inclus au séjour d'administration.

Soins palliatifs : Coût pondéré des GHM 23Z02T et 23Z02Z valorisé à partir de l'ENC MCO 2015 ajusté des coûts de structure et actualisés : 6 675€. Appliqués une seule fois par patient.

Analyse de l'incertitude

Analyses déterministes et probabilistes: sur les paramètres de coûts, le taux d'arrêt d'évérolimus, les HR et modèles de courbes de SSP et SG, scores d'utilité et de désutilité.

Pour les analyses déterministes, bornes des IC95% des paramètres ; +/-10 ou 20% lorsque non disponibles.

Analyses de scénario

- Horizon temporel : 10ans
- Taux d'actualisation : 0% ; 2,5%
- inclusion de la mortalité toute cause
- comparateur
- modélisation de la SSP : fonction exponentielle
- modélisation de la SG : fonction exponentielle
- durée de traitement d'évérolimus : pas d'arrêt de traitement
- proportion de patients symptomatiques bénéficiant d'un traitement lié aux sécrétions tumorales : 0% ; 50%
- fréquence des EI : borne inférieure et supérieure
- utilités : PFS données de l'essai NETTER-1 (pour l'état de santé PFS et par bras de traitement)

Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés, mais les nuages de points multi options n'ont pas été fournis ce qui fausse l'estimation du pourcentage des cas où le produit est dominé.

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

5.1 Objectif de l'étude d'efficience

Evaluer l'efficience liée à l'utilisation de Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate) au sein de la population d'indication suivante dans le contexte français : « Traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes. »

Analyse HAS

L'objectif défini par l'industriel est cohérent avec la revendication d'une inscription sur l'indication.

5.2 Choix structurants

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

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

5.2.2 La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts est qualifiée de perspective « collective tous payeurs », conformément aux recommandations de la HAS.

Les effets des traitements sont évalués selon la perspective des patients et valorisés selon les préférences de la population générale dans l'analyse coût-utilité.

Analyse de la HAS

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, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective « financeur » est acceptable dans le cadre de ce dossier.

5.2.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel à durée déterminée, permettant de définir la durée de simulation jusqu'à 20 ans (cf. durée de simulation pour le choix retenu en analyse de référence).

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%.

Comme la durée de simulation ne dépasse pas 30 ans (pour l'analyse de référence et les analyses de sensibilité), le taux d'actualisation demeure constant à 4 % pendant toute la période de simulation.

Des taux d'actualisation constants de 0 % et 2,5 % ont été testés dans des analyses de sensibilité.

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est justifié.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

5.2.4 La population d'analyse

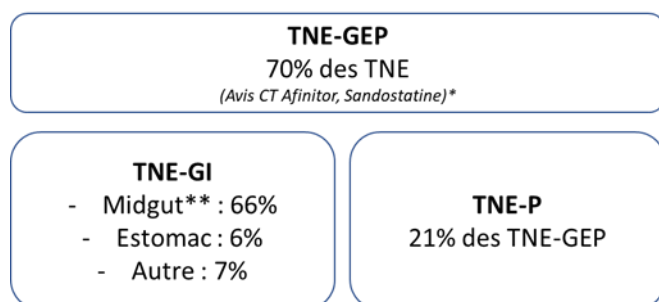
La population d'analyse correspond à aux patients avec TNE de l'intestin moyen métastatique ou localement avancée, progressive, bien différenciée (grade 1 ou 2), non résécable, exprimant les récepteurs de la somatostatine. L'industriel justifie ce choix par le fait que des données comparatives robustes n'étaient disponibles que dans cette seule indication.

Les TNE de l'intestin moyen représente 66% et les TNE-P 21% des TNE-GEP (**Figure 1**).

Deux autres populations sont définies dans le cadre d'analyses exploratoires :

- Patients avec TNE gastro intestinale (TNE-GI) métastatique ou localement avancée, progressive, bien différenciée (grade 1 ou 2), non résécable, exprimant les récepteurs de la somatostatine.
- Patients avec TNE pancréatique (TNE-P) métastatique ou localement avancée, progressive, bien différenciée (grade 1 ou 2), non résécable, exprimant les récepteurs de la somatostatine.

Figure 1. Répartition des TNE (source : rapport technique de l'industriel).



* SANDOSTATINE LP, avis de la Commission de la Transparence du 7 septembre 2016.

AFINITOR, Avis de la Commission de la Transparence du 5 juillet 2017.

**Jéjunum-Illéon, Colon-Rectum

Analyse de la HAS

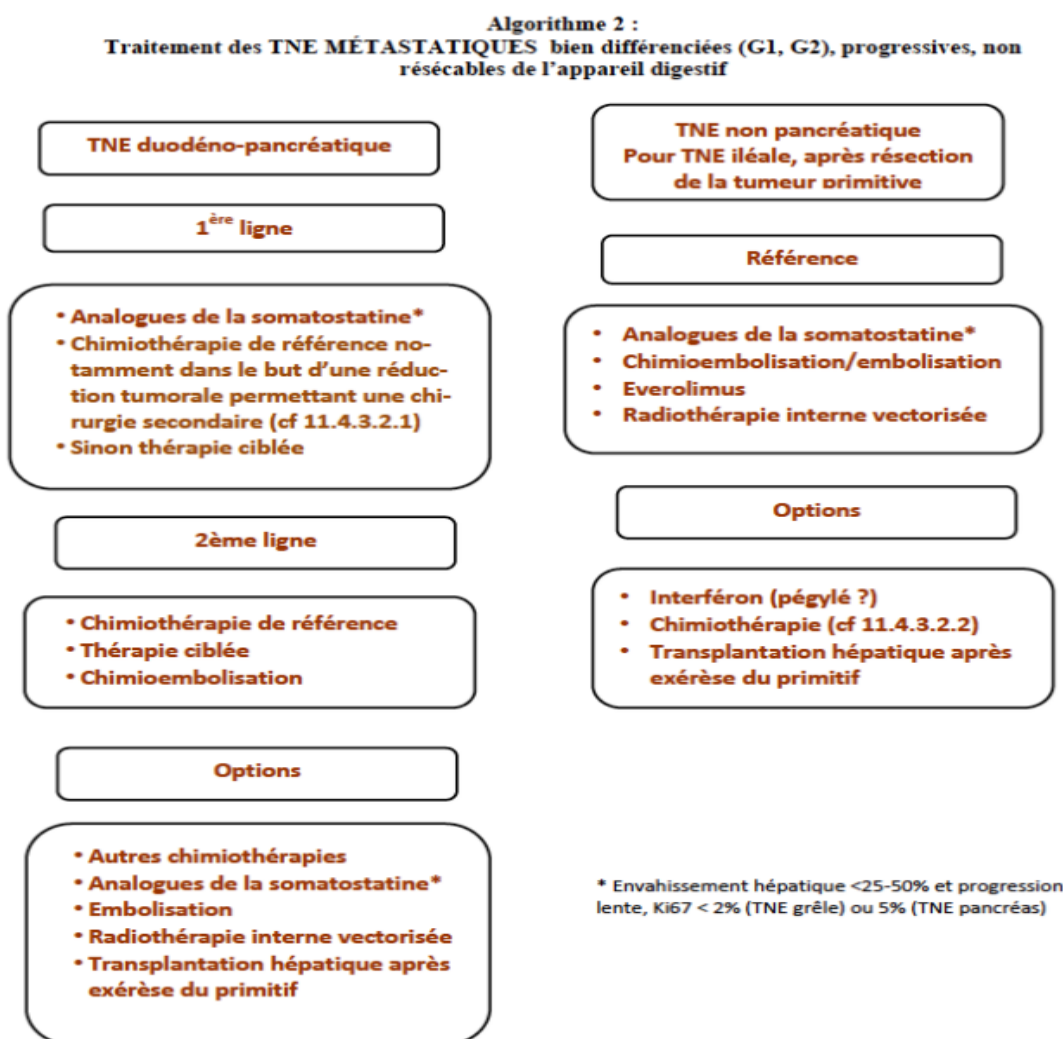
La population de l'analyse de référence est plus restreinte que la population de l'indication : TNE de l'intestin moyen uniquement vs TNE-GEP, soit 66% de la population de l'indication. Cela limite la portée des conclusions de l'analyse de l'efficacité et restreint l'objectif de l'évaluation.

Les analyses exploratoires, sont justifiées, en particulier compte tenu des données cliniques disponibles et des hypothèses nécessaires à leur conduite.

5.2.5 Les stratégies comparées

Les comparateurs retenus sont les traitements identifiés à partir des recommandations européennes de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), des recommandations françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) et de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE) (cf. Figure 2).

Figure 2. Algorithme de prise en charge recommandé par la SNFGE (source : rapport technique de l'industriel).



Dans l'analyse de référence (TNE de l'intestin moyen) les comparateurs retenus sont :

- Sandostatine LP® (octréotide) à double dose (60mg), également comparateur direct de Lutathera® dans l'essai NETTER-1,

- Afinitor® (évérolimus) qui est recommandé en première intention dans les TNE-GI.

Pour les analyses exploratoires dans les deux types de TNE de l'indication, les comparateurs inclus sont :

- Pour les TNE-GI :
 - Sandostatine LP® (octréotide) à simple dose (30 mg),
 - Afinitor® (évérolimus).

L'octréotide à simple dose (30 mg) a été retenu dans l'analyse exploratoire TNE-GI afin d'être en ligne avec les études incluses dans la MAR pour cette population.

- Pour les TNE-P :
 - Afinitor® (évérolimus),
 - Sutent® (sunitinib),
 - Placebo.

Le sunitinib n'est indiqué que dans le traitement des TNE-P. Ainsi, il n'est pas considéré comme un comparateur dans l'analyse de référence.

Comparateurs non retenus :

- *La chimiothérapie* : l'industriel justifie son exclusion du fait de l'impossibilité de l'inclure dans les réseaux de la méta-analyse et de sa place particulière dans les recommandations (chez les patients pour lesquels une intervention chirurgicale est prévue) ainsi que par son utilisation en pratique réelle.
- *La chimio-embolisation* : il est précisé qu'elle concerne exclusivement des localisations spécifiques des métastases hépatiques et qu'elle n'est pas substituable à un traitement systémique puisqu'elle ne traitera pas la lésion primitive (qui pourra alors nécessiter un traitement systémique).
- *La transplantation hépatique* : Les recommandations de l'ENETS pour la prise en charge des métastases hépatiques précisent que la transplantation hépatique doit être réservée à une population très limitée de patients (patients avec des métastases diffuses, en l'absence de toute localisation métastatique extra-hépatique) estimée à moins de 1% de la population décrite.

Analyse de la HAS

Si le choix des comparateurs est cohérent avec les données disponibles, toutes les options disponibles ne sont pas retenues.

D'après les estimations de l'industriel, l'octréotide, l'évérolimus et le ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate représenteraient environ 70% des parts de marché. Cependant, les données fournies ne permettent pas d'identifier la place occupée par les différentes alternatives selon le type de TNE-GEP. Il n'est pas non plus possible de distinguer la place de l'octréotide selon son dosage (30mg ou 60mg) dans l'estimation des parts de marché.

L'exclusion de la transplantation hépatique et de la chimio-embolisation semblent acceptable dans la mesure où ces traitements ne sont pas considérés comme substituables aux traitements systémiques des TNE-GEP. Il semble que la chimiothérapie est moins utilisée.

Le statut de l'octréotide 30mg, dans la modélisation n'est pas clair. Il est considéré par l'industriel comme un traitement symptomatique lié aux sécrétions tumorales, induit par les tumeurs fonctionnelles, pour le contrôle des syndromes carcinoïdes. Il ne serait donc administré qu'aux patients dits symptomatiques, soit 10 à 20% selon les données de l'étude européenne SymNET. Cependant, au regard des données présentées par l'industriel, un effet de l'octréotide 30mg sur la survie sans progression : l'essai PROMID a démontré que l'octréotide 30mg inhibe la croissance tumorale chez les patients atteints de TNE avancées de l'intestin moyen versus placebo. L'efficacité du traitement était similaire que les tumeurs soient fonctionnelles (syndromes carcinoïdes) ou non. A cet égard, il est mentionné comme pouvant être une alternative à un traitement actif sans pour autant être considéré comme un comparateur dans l'analyse.

En définitive, la part que représentent les options retenues parmi les options disponibles pour les différentes TNE-GEP n'a pas été clairement présentée et l'exclusion de l'octréotide 30mg n'est pas suffisamment argumentée.

5.3 La modélisation

5.3.1 La population simulée

Dans l'analyse de référence (patients avec TNE de l'intestin moyen), la population simulée correspond à la population des patients inclus dans l'essai pivot de phase III NETTER-1 (comprenant 6 centres français dont 21 patients ont participé à l'essai).

Dans les analyses exploratoires :

- chez les patients avec TNE-GI, la population simulée est fondée sur la population incluse dans l'essai NETTER-1 ;
- pour la population TNE-P, la population simulée correspond à la population de l'étude ERASMUS analysée pour l'efficacité (N=578), au sein de laquelle 433 patients souffraient de TNE-GEP.

Les caractéristiques de la population NETTER-1 sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques de la population des essais NETTER-1 et ERASMUS (source : rapport technique de l'industriel).

	NETTER-1		ERASMUS
	¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate + octréotide 30mg	Octréotide 60mg	¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate
Total, N	116	113	433
Femme – N (%)	53 (46)	60 (53)	213 (48)
Age moyen (ET ou range)	63 (9)	64 (10)	60 (30-83))
Médiane du temps avant diagnostic (année)	3.8	4.8	1.2
Patients recevant des SSAs – N (%)	116 (100)	113 (100)	174 (56)
Localisation de la tumeur principale – N (%)			
Ileum	86 (74)	82 (73)	-
Petit intestin	11 (9)	12 (11)	-
Intestin moyen	9 (8)	7 (6)	181 (40)
Jejunum	6 (5)	9 (8)	-
Colon droit	3 (3)	1 (1)	12 (3)
Appendice	1 (1)	2 (2)	-
Pancréas	0	0	133 (30)
Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine, Krenning scale – N, (%)			
Grade 2	11 (9)	12 (11)	35 (8)
Grade 3	34 (29)	34 (30)	278 (63)
Grade 4	70 (60)	67 (59)	130 (29)
Progression de la tumeur	116 (100)	113 (100)	239 (54)
Traitement précédent			
Analogues de la somatostatine	116 (100)	113 (100)	271 (61)

	NETTER-1		ERASMUS
	¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate + octréotide 30mg	Octréotide 60mg	¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate
Chirurgie	93 (80)	93 (82)	190 (43)
Thérapie ciblée*	19 (16)	17 (15)	-
Embolisation**	18 (16)	13 (12)	-
Chimiothérapie	11 (9)	14 (12)	28 (6)
Interféron	8 (7)	7 (6)	-
Angiogénèse inhibiteur	6 (5)	2 (2)	-
Radiothérapie	4 (3)	6 (5)	30 (7)
Localisation des métastases			
Foie	97 (84)	94 (83)	346 (78)
Ganglions lymphatiques	77 (66)	65 (58)	-
Mésentère	17 (15)	8 (7)	-
Os	13 (11)	12 (11)	70 (16)
Autre	15 (13)	10 (9)	-
Péritonéale	7 (6)	10 (9)	-
Poumons	11 (9)	5 (4)	-
Ovaires	1 (1)	9 (8)	-

* Inclus évérolimus, temsirolimus, sunitinib, imatinib, sorafenib, pazopanib, axitinib et gefitinib

** Inclus chemo-embolisation, radio-embolisation et trans-artériel embolisation

Transposabilité de la population simulée à la population d'analyse :

Le **Tableau 3** ci-dessous permet de comparer les caractéristiques des patients des essais NETTER-1 et ERASMUS aux populations de patients français attendus être traités en vie réelle.

Il est souligné que les comparaisons sont difficiles compte tenu du faible nombre de données françaises publiées, dont aucune n'est spécifique aux TNE bien différenciées (G1 G2) métastatiques progressives de l'intestin moyen.

Tableau 3. Données permettant de renseigner les caractéristiques de la population d'analyse (source : rapport technique de l'industriel).

Tableau 1. Données épidémiologiques prospectives françaises récentes sur les tumeurs neuroendocrines digestives.				
	Registre bourguignon	FFCD-ANGH-GERCOR	Base PRONET	Base du GTE
Référence, année	[1], 2004	[7], 2010	[8], 2011	[9], 2011
Période d'inclusion	1976-1999	1/8/2001-1/9/2002	1/8/2010-31/7/2011	2005-2011
Nombre de patients	229	668	778	2 105
Sex ratio (homme/femme)	1,5	1	1	0,9
Âge médian au diagnostic	66	56	61	50
Syndrome de prédisposition génétique	-	2 %	3 %	-
Siège du primitif :				
– Duodénum-Pancréas	21 %	32 %	44 %	49 %
– Jéjunum-Iléon	39 %	43 %	21 %	27 %
– Côlon-Rectum	27 %	2 % [#]	13 %	-
– Estomac	6 %	5 %	11 %	-
– Appendice	*	3 %	8 %	-
– Autres TNE digestive/inconnu	7 %	11 %	3 %	24 %
Différenciation :				
– TNE bien différenciées	100 %	86 %	83 %	69 %
– CEPD	0 %	14 %	9 %	13 %
– Adénocarcinoïdes	-	-	9 %	-
– Non disponible	-	-	-	18 %
TNE fonctionnelles	14 %	39 %	8 %	-
Type de syndrome sécrétoire :				
– Syndrome carcinoïde	-	-	25 %	-
– Insulinome	-	-	39 %	-
– Gastrinome	-	-	25 %	-
– Glucagonome	-	-	2 %	-
– VIPome	-	-	7 %	-
– Autres	-	-	1 %	-
Extension au diagnostic :				
– Local	25 %	-	-	29 %
– Locorégional	20 %	-	-	18 %
– Métastases	55 %	73 %	31 %	47 %

Tableau 1. (Suite)

	Registre bourguignon	FFCD-ANGH-GERCOR	Base PRONET	Base du GTE
– Non disponible	-	-	-	6 %
Siège des métastases :				
– Foie	60 %	60 %	57 %	-
– Adénopathies		22 %	32 %	-
– Péritoine	23 %	18 %	9 %	-
– Poumon	4 %	5 %	3 %	-
– Os	1 %	6 %	4 %	-
– Autres	10 %	5 %	9 %	-

* Dans l'étude du registre bourguignon, les TNE de l'appendice étaient enregistrées avec les TNE du côlon (et en représentaient 8 %).

Dans cette étude, les TNE coliques étaient enregistrées avec les TNE de l'intestin grêle.

TNE : tumeur neuroendocrine, CEPD : carcinome neuroendocrine peu différencié, FFCD : Fédération française de cancérologie digestive, ANGH : Association des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux, GERCOR : Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, GTE : Groupe des tumeurs endocrines.

Transposabilité des données cliniques disponibles à la population simulée :

- Analyse de référence : TNE-intestin moyen.

Les données cliniques disponibles portant précisément sur la population telle que définie pour l'analyse de référence.

- Analyse exploratoire : TNE-GI.

Il est fait l'hypothèse que la population de l'essai NETTER-1 est représentative des patients atteints de TNE-GI considérant la proportion de patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen (population de l'essai NETTER-1) parmi les TNE-GI estimée à environ 84%.

- Analyse exploratoire : TNE-P.

Il est fait l'hypothèse que la population de l'essai ERASMUS est représentative de la population de patients atteint de TNE-P.

D'autres arguments sont avancés par l'industriel pour justifier la possibilité de transposer les résultats cliniques observés d'une population à l'autre :

- les résultats entre l'essai NETTER-1 et ERASMUS étaient cohérents, quel que soit le sous-groupe étudié dans l'essai ERASMUS ;
- l'efficacité attendue de ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate dépend de l'expression des récepteurs de la somatostatine et cela indépendamment du site primitif de la tumeur ;
- le schéma d'administration est indépendant de la localisation.

Analyse de la HAS

La population simulée en analyse de référence (TNE-intestin moyen) est cohérente avec la population d'analyse telle que définie par l'industriel mais pas avec l'ensemble de la population de l'indication pour laquelle une demande d'inscription est formulée (TNE-GEP) qui est plus large.

La représentativité de la population simulée à la population à traiter en France atteint des TNE-intestin moyen, semble acceptable au regard de la comparaison des données des registres français à celle de l'essai clinique NETTER-1.

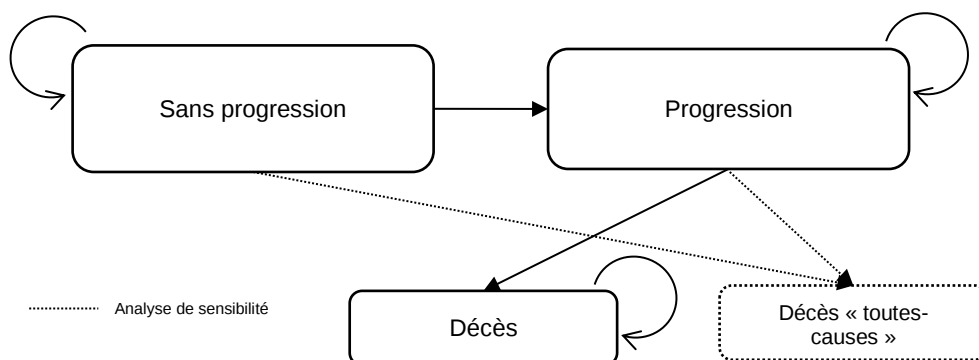
Si des arguments sont présentés pour soutenir la possibilité de transposer les données des essais aux différentes populations des analyses exploratoires, ces dernières reposent sur des hypothèses fortes qui ne peuvent être validées à partir des données disponibles. L'industriel précise néanmoins clairement qu'il s'agit d'analyses exploratoires.

5.3.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation de l'efficacité est un modèle de cohorte de survie partitionnée (ou dit d'« aire sous la courbe »), incluant trois états de santé : « Survie sans progression » (SSP), « Survie post-progression » (SPP) et « Décès ».

Figure 3. Flux de patients dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel).



► Événements intercurrents du modèle

Ils sont estimés à partir des essais NETTER 1 (^{177}Lu -DOTA-Octreotate et octréotide), RADIANT-4 (évérolimus, analyse de référence/TNE-GI), RADIANT-3 (évérolimus TNE-P) et Raymond 2011 (sunitinib).

Effets indésirables

Sont considérés dans la modélisation les EI de grade 3/4 liés au traitement si leur occurrence rapportée dans les sources sélectionnées est supérieure à 1% dans au moins un des bras des essais.

Tableau 4. Fréquences des EI retenus de grade 3+ observés dans les études cliniques (source : rapport technique de l'industriel).

Événement indésirable	¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate (NETTER-1)	Octréotide LP (NETTER-1)	Évérolimus (TNE-GI, RADIANT-4)	Évérolimus (TNE-P, RADIANT-3)	Sunitinib (TNE-P, Raymond 2011)
	Avec récurrence	Avec récurrence	Sans récurrence	Sans récurrence	Sans récurrence
Nausée	5%	2%	2.0%	2.0%	1.0%
Vomissement	8%	1%	0.0%	0.0%	0.0%
Diarrhée	5%	2%	7.0%	3.0%	5.0%
Douleur abdominale	5%	5%	0.0%	0.0%	5.0%
Douleur musculo-squelettique	5%	2%	0.0%	0.0%	0.0%
Thrombocytopénie	3%	0%	0.0%	4.0%	4.0%
Lymphopénie	13%	0%	0.0%	0.0%	0.0%
Leucopénie	1%	0%	0.0%	0.0%	0.0%
Flushing	1.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Fatigue	1.8%	2.7%	3.0%	2.0%	5.0%
Perte d'appétit	0.0%	2.7%	0.0%	0.0%	0.0%
Stomatite	0.0%	0.0%	9.0%	7.0%	4.0%
Infection	0.0%	0.0%	9.0%	2.0%	0.0%
Asthénie	0.0%	0.0%	2.0%	1.0%	5.0%
Anémie	0.0%	0.0%	4.0%	6.0%	0.0%
Pyrexie	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%
Hyperglycémie	0.0%	0.0%	3.0%	5.0%	0.0%
Neutropénie	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	12.0%
Hypertension	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%

Les données de récurrence des EI étaient disponibles seulement pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et l'octréotide 60mg à partir de l'essai NETTER-1. Pour les autres comparateurs, les seules données disponibles étaient les publications respectives des essais cliniques qui ne présentaient que le pourcentage de patients présentant au moins un EI au cours de l'essai. Il n'était donc pas possible de prendre en compte les récurrences pour évérolimus et sunitinib.

La fréquence des EI par cycle de modélisation a été estimée à partir de la fréquence totale de l'EI au cours de l'essai et de la durée totale à risque de faire un EI supposé égale à la durée totale d'exposition traitement :

Probabilité d'EI par cycle = $1 - [(1 - \text{Fréquence d'EI au cours de l'essai})^{(1/\text{durée totale du traitement})}]$

Arrêts de traitement

▪ ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate

Le schéma de traitement recommandé chez les adultes se compose de 4 administrations à 8 semaines d'intervalle. Conformément au RCP, le ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate peut être arrêté pour intolérance, progression ou refus du patient. Le nombre de dose effectivement reçues dans l'essai NETTER-1 et appliqué dans le modèle. Cela correspond à un nombre moyen de ■■■ administrations par patient.

▪ Pour les comparateurs

Les arrêts de traitement modélisés sont seulement liés à la progression, à l'exception d'évérolimus pour lequel les mêmes causes d'arrêts de traitement que pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate sont considérées. Pour évérolimus, le rapport de la durée de traitement comparativement à la durée de SSP observée dans les essais est modélisé [durée de traitement TNE-GI et TNE- intestin moyen =

0,835 x durée de SSP (essai RADIANT 4) ; durée de traitement TNE-P = 0,800 x durée de SSP (essai RADIANT 3)].

► Principales hypothèses simplificatrices

Dans l'état survie post-progression aucun traitement actif ultérieur n'est administré. Seuls les patients symptomatiques (20% en analyse de référence, 10% TNE-GI et TNE-P) continuent de recevoir jusqu'au décès un traitement lié aux sécrétions tumorales (octréotide 30mg).

Analyse de la HAS

Effets indésirables

La restriction de la sélection des EI aux grades 3 et 4 est en faveur du produit évalué puisque lorsque l'ensemble des EI tous grades confondus sont modélisés, le RDCR de ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate augmente de 62%. L'industriel précise que ce scénario est très conservateur dans la mesure où les EI grade 1/2 sont associés au même coût et à la même désutilité que les EI de grade 3/4.

Le choix de ne pas appliquer de récurrence pour les EI des comparateurs en l'absence de données disponibles est un choix conservateur.

Le choix retenu d'appliquer la fréquence des EI observée dans NETTER 1 pour l'octréotide (administré à 60mg) quelle que soit la dose reçue (30mg ou 60mg) n'est pas le plus conservateur, mais a un impact négligeable.

Arrêts de traitement

Le choix du rapport de la durée de traitement sur la SSP pour évérolimus est le plus conservateur parmi les options envisageables. La même règle n'est cependant pas appliquée pour sunitinib dans l'analyse exploratoire, ce qui est attendu être favorable au produit évalué.

Traitements ultérieurs

Le choix de ne pas modéliser de ligne de traitement après la progression est acceptable, cela limite néanmoins la transposabilité des résultats en vie réelle. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que ce choix est attendu être conservateur.

5.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

L'horizon temporel dans l'analyse de référence est de 20 ans afin de capturer l'ensemble des gains de survie associés aux traitements. L'étude PROMID (Rinke 2016) qui fournit des données à long terme montre une survie à 5 ans de 60% et une survie à 10 ans de 35%. Les données issues du registre bourguignon (Lepage 2004) ont montré une survie à 5 ans de 50% et une survie à 10 ans de 41% dans les TNE bien différenciées.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle est de 4 semaines, correspondant à la durée des cycles de traitement dans le protocole de l'étude NETTER-1. Une correction de demi-cycle a été appliquée.

Extrapolation des données observées

Pour les courbes de survie associées à ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et à l'octréotide 60 mg en analyse de référence (ou à l'octréotide dans l'analyse exploratoire TNE-GI), une modélisation (puis extrapolation) des données de l'essai NETTER-1 (ou de l'essai ERASMUS pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate dans l'analyse TNE-P) est réalisée dès le 1^{er} cycle du modèle (courbes KM non utilisées), en sup-

posant que les données observées dans l'essai suivent une distribution statistique théorique (cf. construction courbes de survie).

Pour évérolimus en analyse de référence, (ou évérolimus et ^{177}Lu -DOTA-Octreotate pour l'analyse TNE-GI ou évérolimus, sunitinib et placebo dans l'analyse TNE-P), les HR issus de la méta-analyse en réseau (MAR) ont été appliqués à la courbe du traitement de référence extrapolée.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de simulation retenue est acceptable, bien qu'elle génère une incertitude liée à l'extrapolation des données issues de l'essai NETTER-1, pour lequel la médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras ^{177}Lu -DOTA-Octreotate, et de la MAR dont les intervalles de confiance sont excessivement larges. Moins de 1% de la population simulée est encore en vie à l'issue de la modélisation.

La durée des cycles

La durée des cycles est justifiée.

Les méthodes d'extrapolation

Pour les traitements modélisés à partir des modèles paramétriques associés aux courbes de KM des essais cliniques, le choix de ne pas avoir utilisé directement les courbes KM jusqu'à leur point de suivi maximum pour ensuite extrapoler les données observées (utilisation du modèle paramétrique à la fin des observations disponibles) n'est ni discuté ni testé. Le fait de recourir aux modèles paramétriques dès le 1^{er} cycle ne permet pas d'utiliser pleinement l'ensemble des informations connues et pourrait influencer la qualité de l'extrapolation. L'utilisation des courbes KM auraient dû à minima être testée en analyse de sensibilité.

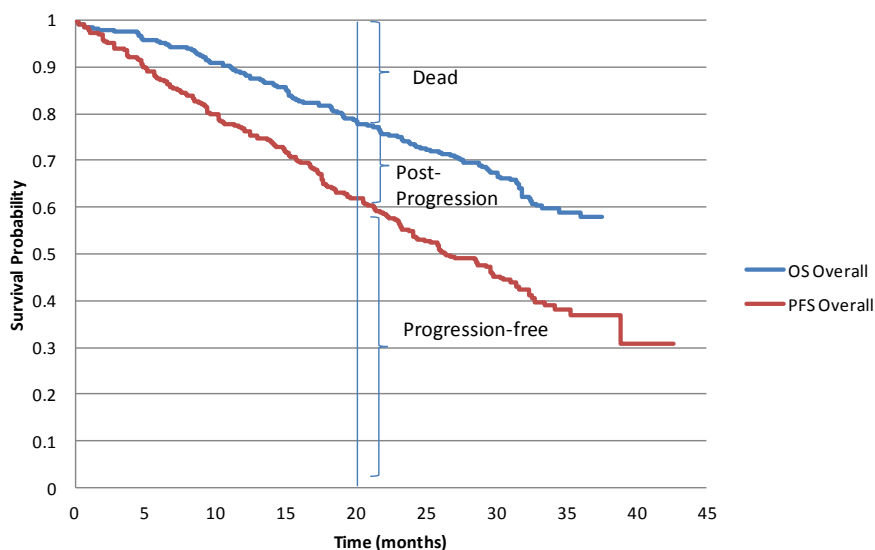
Pour les traitements modélisés à partir de l'application du HR issu de la MAR, l'hypothèse implicite de persistance et de constance de l'effet traitement relatif tout au long de l'horizon temporel n'est pas discutée.

5.3.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

Les proportions de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, sont estimées à partir des aires sous les courbes de survie sans progression et de survie globale.

- La proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSP).
- La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe de survie sans progression (SG – SSP).
- La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale (1 – SG).

Figure 4. Structure du modèle pour le modèle de survie partitionné (source : rapport technique de l'industriel).



► Sources de données

L'essai NETTER-1 (analyse de référence et TNE-GI)

NETTER-1 est un essai de phase III multicentrique et randomisé, mené en ouvert et comparant le ^{177}Lu -DOTA-Octreotate associé à octréotide 30mg par rapport à l'octréotide 60mg, chez 231 patients présentant une TNE de l'intestin moyen inopérable, progressive, bien différenciée et surexprimant les récepteurs à la somatostatine. La survie sans progression est le critère principal ; la survie globale est un critère secondaire.

Résultats au cut-off du 30 Juin 2016 :

- Résultats sur la survie sans progression : une réduction statistiquement significative du risque de progression de 79% (HR=0,21 ; IC95 % [0,13 ; 0,33], $p < 0,001$) a été observée dans le bras ^{177}Lu -DOTA-Octreotate par rapport au bras octréotide 60mg. La médiane de SSP est de 28,4 mois (IC95 % [28,4 ; NR]) dans le bras ^{177}Lu -DOTA-Octreotate versus 8,5 mois (IC95 % [5,8 ; 11,0]) dans le bras octréotide 60mg, soit une amélioration de +19,9 mois en valeur absolue en faveur du bras ^{177}Lu -DOTA-Octreotate.
- Résultats sur la survie globale (analyse intermédiaire de la SG) : une réduction non statistiquement significative du risque de décès de 44% (HR=0,536 ; IC95 % [0,333 ; 0,864], $p=0,0094$) a été observée dans le bras ^{177}Lu -DOTA-Octreotate par rapport au bras octréotide 60mg. La médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras ^{177}Lu -DOTA-Octreotate versus 27,4 mois (IC95 % [23,1 ; NE]) dans le bras octréotide 60mg.

L'essai ERASMUS (analyse TNE-P)

ERASMUS est un essai de phase I/II évaluant le ^{177}Lu -DOTA-Octreotate conduit chez des patients présentant des tumeurs sur-exprimant les récepteurs à la somatostatine ayant différentes localisations de sites primitifs (échantillon total N=575 patients). Les critères de jugement principaux étaient l'efficacité (taux de réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1) et la tolérance (évaluée en considérant le taux d'événements indésirables). La survie sans progression et la survie globale étaient des critères secondaires.

Tableau 5. Principaux résultats de l'essai ERASMUS (n=575 patients) (source : rapport technique de l'industriel).

Sous-groupe	Total Patients	Médiane SSP*(mois)	IC 95%	Médiane SG (mois)	IC 95%*
Tous Types de tumeurs	578	26.7	(24.2-29.9)	60.1	(54.4 – 66.1)
TNE – GEP	433	28.0	(24.3 – 30.9)	61.7	(55.6-69.4)
TNE -GEP progressive	230	26.5	(23.1-30.4)	59.5	(52.6-71.6)
TNE p	169	30.3	(24.3-35.7)	66.4	(57.9 –102.1)
TNE p fonctionnelle	32	25.0	(21.9-43.9)	Non atteinte	-
TNE p non fonctionnelles	137	30.6	(24.3 – 36.3)	66.9	(57.9 - 102.1)
TNE p progressive	87	30.6	(24.0 – 40.2)	71.6	(56.7 – 149.7)
TNE intestin moyen	218	27.4	(23.4-32.4)	55.6	(49.3 – 65.0)
TNE intestin moyen progressive et fonctionnelle	118	26.5	(21.8-30.4)	49.1	(36.5 – 60.4)

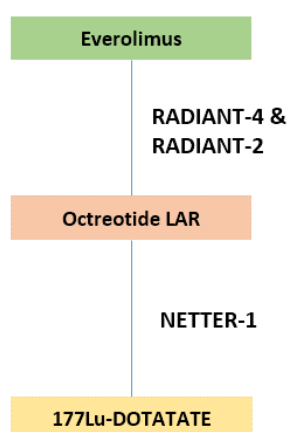
*L'incertitude dans l'estimation de la médiane de SG pour certains sous-groupes tient au faible effectif de ces sous-groupes et se traduit par la grande amplitude des intervalles de confiance relatifs à ces médianes de SG.

La méta-analyse en réseau

Une description plus détaillée de la MAR est présentée en annexe 7. Seuls les principaux éléments seront repris ici.

La MAR proposée se fonde sur 5 essais qui ont été utilisés pour construire 2 réseaux distincts selon la localisation des tumeurs (gastro intestinale ou pancréatiques).

Le réseau, sur lequel repose l'analyse de référence et l'analyse exploratoire sur la population TNE-GI, intègre 3 stratégies (cf. **Figure 16**) et il est constitué de 3 essais.

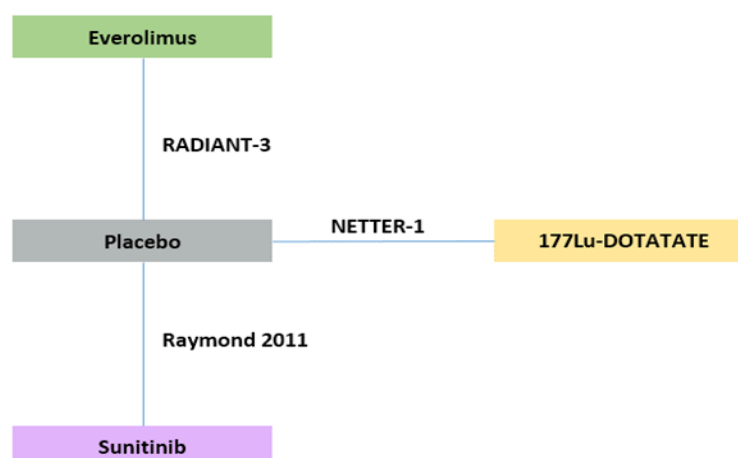
Figure 5. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).

Les hypothèses soutenant l'analyse ont les suivantes :

- le placebo dans RADIANT-4 est comparable à l'octréotide dans NETTER-1 et RADIANT-2 ;
- les patients SSR positifs et négatifs répondent de la même manière au traitement ;
- les patients ayant une TNE fonctionnelle et non fonctionnelle réagissent de la même manière au traitement ;
- les patients naïfs et déjà traités répondent de la même manière au traitement ;

- les sous-groupes des TNE-GI (intestin moyen, colorectal, GI-NET) répondent de la même manière au traitement.

Figure 6. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-P (source : rapport technique de l'industriel).



Les hypothèses soutenant l'analyse ont les suivantes :

- l'octréotide est équivalent au placebo
- les patients de TNE intestin moyen dans l'essai NETTER-1 sont les mêmes que les patients de TNE-P
- les patients SSR positifs et négatifs répondent de la même manière au traitement
- les patients ayant une TNE fonctionnelle et non fonctionnelle réagissent de la même manière au traitement
- les patients naïfs et déjà traités répondent de la même manière au traitement
- les patients TNE-GI répondent de la même façon que les TNE-P.

La MAR réalisée est méta-analyse bayésienne conduite pour comparer de manière indirecte les effets des traitements des interventions du réseau. De façon à intégrer une variabilité inter-étude, un modèle à effet aléatoire a été retenu. Les résultats de la méta-analyse en réseau sont présentés sous forme de HR avec leur intervalle de crédibilité à 95% et la p-value bayésienne. Le modèle de distribution de Poisson à effets aléatoires tient compte de la variabilité entre essais et reflète plus précisément l'incertitude inhérente au modèle. Il repose sur l'hypothèse des HR constants dans le temps qui se base sur l'hypothèse des risques proportionnels.

Tableau 6. Résultats de la méta-analyse (source : rapport technique de l'industriel).

Intervention	Survie Sans progression			Survie globale		
	HR (95% CrI)	Probabilité*	Rang	HR (95% CrI)	Probabilité*	Rang
TNE-GI						
Lutathera®	0.21 (0.02 – 2.68)	78%	1	0.54 (0.03 – 6.85)	58%	1
Afinitor®	0.56 (0.05 – 6.97)	20%	2	0.64 (0.05 – 8.26)	35%	2
Sandostatine® LP	1 (Référence)	2%	3	1 (Référence)	7%	3
TNE-P						
Lutathera®	0.21 (0.02 – 2.54)	58%	1	0.53 (0.04 – 6.86)	34%	2
Afinitor®	0.35 (0.03 – 4.29)	23%	2	1.06 (0.08 – 12.87)	12%	3
Sutent®	0.42 (0.03 – 5.33)	18%	3	0.41 (0.03 – 5.62)	52%	1
Placebo	1 (Référence)	1%	4	1 (Référence)	3%	4

* Probabilité d'être le meilleur traitement parmi les trois traitements.

Dans la population TNE-GI, les HR de la SG et de la SSP par rapport à l'ensemble des comparateurs est en faveur du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Dans la population TNE-P, les HR de la SSP sont en faveur du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et en faveur du sunitinib pour la SG sans que les différences soient significatives.

Analyse de la HAS

Essai NETTER-1

Aucune donnée permettant d'évaluer l'effet du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate seul n'est disponible. L'essai NETTER 1 évalue l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate en association avec octréotide 30mg contrairement à la définition de l'objectif d'évaluation et aux choix de modélisation. Pour rappel, dans l'essai NETTER-1, les patients devaient être pendant une période maximale de 3 ans sous un traitement sans interruption par octréotide administré à la dose de 20 à 30 mg toutes les 3 à 4 semaines depuis au moins 12 semaines avant la randomisation et sur-exprimer des récepteurs à la somatostatine.

Concernant les données issues de l'essai NETTER-1, il est noté, qu'outre le faible nombre d'événements survenus pendant le suivi, le nombre de perdus de vue étaient important dans les deux bras. A 30 mois, le nombre de sujets à risque étaient de 17 dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et de 9 dans le bras octréotide 60mg. Le nombre d'événements survenus étaient respectivement de 28 et 43 dans chacun des bras. Ce point n'a pas été suffisamment discuté, en particulier l'impact attendu sur les résultats de la modélisation des courbes de survie.

La médiane de survie globale n'étant pas atteinte dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate il existe une forte incertitude sur la modélisation des courbes de SG à partir de ces données.

Essai ERASMUS

Il s'agit d'un essai de phase I/II présentant des données de suivi à plus long terme, comparativement à l'essai NETTER-1, et par sous-groupe de patients correspondant aux différentes populations d'analyse du modèle médico-économique (analyse de référence et analyses exploratoires). Du fait du design de cet essai, les résultats de la modélisation et des extrapolations à long terme issus des données de cet essai n'en restent pas moins fortement incertains.

Méta-analyse

Le réseau est très pauvre ; la grande majorité des comparaisons deux-à-deux reposent sur un seul essai.

-Compte tenu du faible nombre d'études identifiées, il convient de noter que tous les scénarios sont fondés sur un certain nombre d'hypothèses et doivent être interprétés avec prudence.

-Les différentes sources d'hétérogénéité identifiées entre les essais sont importantes. L'hypothèse selon laquelle les populations de patients et les autres caractéristiques de l'essai sont suffisamment homogènes pour justifier les effets relatifs du traitement n'est pas démontrée.

La faisabilité même de la méta-analyse pose question et dans tous les cas la cohérence des réseaux n'est pas établie.

Aucune conclusion robuste ne peut être dégagée à partir de ces résultats. Les valeurs centrales devront être considérées avec énormément de précautions sachant que les études incluses présentent des différences quant aux traitements pris en compte et à la population d'analyse d'une part et que les intervalles de confiance incluent systématiquement le 1.

► Estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale

Analyse de référence : TNE-intestin moyen

- ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et octréotide (60mg) :

Les courbes de survie sont construites en un seul morceau : les données de l'essai NETTER-1 (cf. ci-dessus) sont utilisées dès le 1^{er} cycle de simulation après ajustement selon une loi paramétrique.

Le modèle paramétrique est choisi sur la base des critères statistiques AIC et BIC ainsi qu'à partir de l'adéquation entre les courbes de KM et les survies modélisées.

Tableau 7. Valeurs AIC/BIC pour les distributions paramétriques (Ensemble des patients NETTER-1) (source : rapport technique de l'industriel).

Fonction	SSP		SG	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	387.0471	393.7318	254.9375	261.8049
Weibull	376.7346	386.7616	251.2294	261.5306
Gompertz	385.8431	395.8701	252.0854	262.3866
Log-normale	368.0684	378.0954	251.62	261.9212
Log-logistic	370.4383	380.4653	251.5811	261.8823

Le modèle retenu en analyse de référence, tant pour la SG que la SSP, est la fonction paramétrique Weibull.

- Évérolimus :

Les courbes de SSP et SG ont été estimées à partir du modèle paramétrique appliqué au bras octréotide (60 mg) auquel sont appliqué les HR issus de la MAR (cf. **Tableau 6** ci-dessus).

Analyse exploratoire : TNE-GI

- Octréotide (60mg) :

La méthodologie est similaire à celle appliquée pour l'analyse de référence, les courbes de survie sont construites en un seul morceau : les données de l'essai NETTER-1 sont utilisées dès le 1^{er} cycle de simulation après ajustement selon une loi paramétrique.

Le modèle paramétrique est choisi sur la base des mêmes critères statistiques AIC et BIC ainsi qu'à partir de l'adéquation entre les courbes de KM et les survies modélisées.

Les données mobilisées étant identiques, le modèle retenu est le même qu'en analyse de référence : fonction paramétrique Weibull (SG et SSP).

- ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et évérolimus :

Les courbes de SSP et SG ont été estimées à partir du modèle paramétrique appliqué au bras octréotide (60 mg) auquel sont appliqué les HR issus de la MAR (cf. **Tableau 6**).

Analyse exploratoire : TNE-P- ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate :

Les courbes de survie sont construites en un seul morceau, à partir des données de l'essai ERASMUS, et sont utilisées dès le 1^{er} cycle de simulation après ajustement selon une loi paramétrique.

Le modèle paramétrique est choisi sur la base des critères statistiques AIC et BIC ainsi qu'à partir de l'adéquation entre les courbes de KM et les survies modélisées.

Tableau 8. Valeurs AIC/BIC pour les distributions paramétriques (ERASMUS) (source : rapport technique de l'industriel).

Fonction	SSG		SG	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	171.1709	173.786	510.5026	513.7011
Weibull	164.2791	169.5093	511.9827	518.3797
Gompertz	167.9133	173.1435	511.9834	518.3804
Log-normal	159.6867	164.917	498.9772	505.3742
Log logistic	163.9773	169.2076	510.1351	516.5321

Le modèle retenu est la fonction paramétrique Weibull (SG et SSP).

- Placebo, sunitinib et évérolimus :

Les courbes de SSP et SG ont été estimées à partir du modèle paramétrique appliqué au bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate auxquelles sont appliquées les HR issus de la MAR (cf. **Tableau 6**).

Analyse de la HAS

En analyse de référence, pour la SSP, les seuls critères AIC et BIC auraient conduit à privilégier une fonction log-normale. Le choix de la fonction d'ajustement est justifié par l'industriel par l'argument de validité de l'hypothèse des risques proportionnels constants dans le temps. Les éléments permettant de valider cette hypothèse ne sont cependant pas documentés dans le rapport technique. Le choix du modèle paramétrique pour la SSP a un impact important sur les résultats (log normal -61% du RDCR, log logistique +115% du RDCR).

Dans l'analyse de référence, la méthode retenue pour modéliser la survie du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et ses comparateurs (évérolimus, l'octréotide étant le traitement de référence) n'est pas homogène : modélisation des courbes de KM issus de l'essai NETTER-1 pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate vs application des HR issus de la MAR pour le comparateur (évérolimus) aux courbes du traitement de référence (octréotide). Cela doit cependant être mis en regard avec les incertitudes et limites de la MAR (cf. analyse critique de la MAR). De plus, l'utilisation des valeurs centrales des HR estimés dans la MAR pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate (cf résultats MAR ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate TNE-GI) aurait un impact faible sur les résultats, exception faite des analyses de sensibilité probabiliste.

5.4 Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données

► Utilité associés aux états de santé

En analyse de référence, les données de qualité de vie utilisées ont été recueillies dans l'essai ERASMUS à partir des questionnaires EORTC QLQ-G.I. Ce questionnaire est utilisé pour estimer la qualité de vie pour les tumeurs carcinoïdes/neuroendocrines. Dans l'essai ERASMUS, le questionnaire était soumis aux patients à chaque visite et avant de connaître les résultats du scanner/IRM. Le questionnaire a été soumis toutes les 12 semaines après la première administration et jusqu'à la fin de l'étude.

En analyse de sensibilité, les données de qualité de vie issues de l'essai NETTER-1 et recueillies durant la phase pré-progression à partir d'un questionnaire EORTC QLQ-G.I. sont également utilisées. Au cours de la 1^{ère} année, les taux de retour de questionnaires étaient de plus de 80% dans les deux bras à chaque visite. La proportion de retour des questionnaires est généralement bien équilibrée entre les deux groupes au cours de la 1^{ère} année, au-delà les taux de retour semblent meilleurs dans le groupe recevant l'octréotide 60mg.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée, elle n'a pas permis d'identifier de données d'utilité française (toutes les études citées non pas été fournies à la HAS). Les données d'utilité identifiées sont reportées dans le tableau ci-dessous. Les données de Casciano et al. de 2012 ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité pour les trois populations.

Tableau 9. Synthèse des utilités reportées dans les études internationales (source : rapport technique de l'industriel).

Reference	Pays	Type de tumeur	Utilité	Définition	Valeur
Utilités issues d'analyse coût-efficacité					
AWMSG 2011	UK	TNE-P	EQ-5D Mapped from PRO in Raymond et al. 2011	Utilité à l'inclusion pour sunitinib et placebo	0.73
				Utilité post-progression pour sunitinib et placebo	0.596
SMC 2011	UK	TNE-P	EQ-5D Mapped from PRO in Raymond et al. 2011	Utilité à l'inclusion pour sunitinib et placebo	0.73
				Utilité post-progression pour sunitinib et placebo	0.596
Walczak 2012	Pologne	TNE-P	EQ-5D Mapped from PRO in Raymond et al. 2011	Utilité à l'inclusion pour sunitinib et placebo	0.73
				Utilité post-progression pour sunitinib et placebo	0.596
Utilités issues d'étude de qualité de vie					
Casciano 2012	US	TNE-P	TTO	Stable sans EI	0.768 (SD: 0.230)
				Stable avec EIs	0.656 (SD :0.239)
				Évérolimus/ sunitinib	0.629 (SD: 0.240)
				Progression	0.612 (SD: 0.240)
Kulke 2008	US	TNE-GEP	EQ-5D Mapped from PRO	Cycles 1 et 6 pour sunitinib (cycle de 6 semaines)	Cycle 1 : 0.81 Cycle 6 : 0.80

► Désutilité liée aux traitements

Aucune donnée relative aux événements indésirables qui soit spécifique à la population d'analyse n'a pu être identifiée. Les données mobilisées sont issues de la littérature portant sur des populations différentes (autres localisations cancéreuses).

Quatre références sont notamment utilisées : Naffes et al. 2008 ; Doyle et al. 2008, Tolley et al. 2013 et Swinburn et al. 2010. Ces quatre études ont été réalisées en population générale au Royaume-Uni et incluaient des tableaux cliniques avec des EI. Nafees et al. (2008) et Doyle et al. (2008) sont des études de révélation des préférences associées au cancer du poumon métastatique utilisant le standard gamble. Tolley et al. (2013) et Swinburn et al. (2010) sont des études de révélation des préférences utilisant le time trade off portant respectivement sur la leucémie chronique (LLC) et le carcinome rénal.

En l'absence de données de désutilité identifiées pour un EI en particulier, l'hypothèse retenue est d'appliquée la désutilité la plus haute parmi celles qui ont pu être estimées (correspondant à la fatigue : -0,20).

5.4.2. Méthode d'estimation des scores d'utilité et données introduites dans le modèle

- Utilité associée aux états de santé

En l'absence de matrice de pondération spécifique au questionnaire EORTC QLQ-G.I. et validée en France, les scores de qualité de vie ont été transposés en score d'utilité via un algorithme de transformation. Le choix de cet algorithme se fonde sur une revue des algorithmes de cartographie de EORTC QLQ-C30 à EQ-5D (Doble et al., 2016). Cette étude conclue en faveur de deux algorithmes : l'algorithme de Longworth et al. (2014) et celui de Versteegh et al. (2012). L'algorithme de Longworth et al, 2014 a été retenu.

Cette méthode a permis d'obtenir un score d'utilité moyen par état de santé (pré et post progression) et selon la localisation des tumeurs (TNE-GI et TNE-P).

Tableau 10. Utilités associées aux états avant progression et après progression chez les TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).

Etat du modèle	Score utilité	Sources
Sans progression	0,77 (SE 0,01 ; IC95 0,76-0,78)	Essai ERASMUS
Post progression	0,74 (SE 0,01 ; IC95 0,72-0,76)	Essai ERASMUS
Décès	0	-

Tableau 11. Utilités associées aux états avant progression et après progression chez les TNE-P (source : rapport technique de l'industriel).

Etat du modèle	Score utilité	Sources
Sans progression	0,80 (SE 0,01 ; IC95 0,79-0,81)	Essai ERASMUS
Post progression	0,79 (SE 0,12 ; IC95 0,76-0,82)	Essai ERASMUS
Décès	0	-

- Décréments d'utilité associés aux EI

Les décrets d'utilité sont appliqués dans le modèle sans tenir compte de leur durée. L'utilisation de données de la littérature, Nafees et al (2008), utilisant pour chaque état une fenêtre

temporelle différente, complexifie l'ajustement sur la durée des EI à partir de la durée moyenne de résolution telle qu'observée dans l'essai NETTER-1. En outre, la distinction des EI liés à la maladie et liés au traitement étant difficile à interpréter, les durées de résolution d'EI lié au traitement estimées dans NETTER-1 ne semblaient pas plausibles.

L'impact de l'utilisation de décrétement d'utilité ajusté sur la durée est considéré comme négligeable (<2%).

Tableau 12. Décréments d'utilités associées aux événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel).

Événement indésirables	Décrément d'utilité	Sources
Nausée	0,05	Nafees et al. 2008
Vomissement	0,05	Nafees et al. 2008
Diarrhée	0,05	Nafees et al. 2008
Douleur abdominale	0,07	Doyle et al. 2008
Thrombocytopénie	0,11	Tolley et al. 2013
Lymphopénie	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Leucopénie	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Stomatite	0,11	Similaire à la désutilité la plus haute
Fatigue	0,20	Swinburn et al. 2010
Infection	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Asthénie	0,20	Similaire à la fatigue
Anémie	0,12	Swinburn et al. 2010
Pyréxie	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Hyperglycémie	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Neutropénie	0,09	Nafees et al. 2008
Hypertension	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Douleur musculosquelettique	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Flushing	0,20	Similaire à la désutilité la plus haute
Perte d'appétit	0,20	Similaire à la fatigue

- Autres décrétements d'utilité

Un décrétement d'utilité lié au mode d'administration du ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate est présenté, mais non appliqué dans le modèle Excel (impact considéré comme faible). Ce décrétement est estimé à partir de l'étude de Matza et al. (2013) qui reporte une désutilité totale de 0,04 pour un traitement par intraveineuse pendant 2 heures toutes les 4 semaines pendant 2 ans. La désutilité de l'injection de ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate est estimée à 0,006.

Aucun décrétement d'utilité associé à la fin de vie n'est pas appliqué en analyse de référence. Le décrétement issu de la *Liverpool review and implementation group* portant sur le paclitaxel en association avec la gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas métastatique non traité antérieurement (2014) est testé en analyse de sensibilité. Son impact est faible sur le RDCR.

Analyse de la HAS

Les sources et la méthode utilisées pour valoriser les utilités associées aux différents états du modèle sont présentées. Cependant, des précisions supplémentaires concernant les données de qualité de vie recueillies (nombre de questionnaires utilisés pour documenter l'utilité pour chaque état de santé) auraient été utiles. Ces données sont détaillées pour l'étude NETTER-1 (utilisée en analyse de sensibilité), mais pas pour ERAMUS (utilisée en analyse de référence).

Bien qu'aucune précision ne soit fournie sur les observations recueillies dans ERASMUS, selon l'évolution du taux de remplissage observée dans NETTER-1, l'incertitude pourrait être plus forte sur l'estimation des QALY en post progression (durée du suivi court, moins de patients).

Les données de la littérature sont mentionnées et utilisées pour discuter la cohérence des scores obtenus.

Le choix des sources

Le choix d'utiliser les données de l'essai ERAMUS est justifié par la volonté d'harmoniser la source pré et post progression.

L'essai ERAMUS ne permet pas d'avoir des données spécifique à la population simulée en analyse de référence (patients atteints de TNE de l'intestin moyen). Il est fait l'hypothèse implicite que l'utilité des patients n'est pas dépendante de la localisation des tumeurs endocrines. Utiliser les données de qualité de vie de l'essai NETTER-1 en pré-progression fait augmenter le RDCR jusqu'à 9 % lorsque les données sont traitées par état de santé et le fait diminuer de 4% lorsqu'elles sont traitées par bras séparés.

Les désutilités appliquées proviennent de différentes sources qui ne sont pas spécifiques à cette pathologie et, reposent, pour certaines, sur des hypothèses. Le choix des références utilisées pour documenter la désutilité liée aux EI est justifié par l'absence d'autres sources identifiées répondant aux choix méthodologiques retenus par la HAS.

La méthode d'estimation et les données intégrées

Les utilités associées aux états de santé ne sont pas directement estimées par la méthode de l'EQ-5D. Les données de qualité de vie recueillies via un questionnaire spécifique à la pathologie ont été transformées par un algorithme ne permettant pas d'obtenir des utilités spécifiques à la population française. Le choix de l'algorithme retenu est justifié considérant l'ensemble des algorithmes disponibles. L'impact de ce choix aurait toutefois pu être testé en analyse de sensibilité.

Bien qu'aucune autre solution ne puisse être envisagée, il est noté que l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé et celle des désutilités liées aux EI ne reposent pas sur la même méthode.

Le choix de ne pas ajuster les EI par leur durée aurait dû faire l'objet d'une analyse de sensibilité par rapport à l'analyse de référence présentée dans le rapport technique après échange technique. L'impact faible de ce choix (< à 2%) est estimé par rapport à l'analyse de référence avant échange technique où une récurrence était appliquée à tous les comparateurs. Ce choix reste néanmoins une simplification acceptable au regard de l'incertitude globale autour de l'estimation des désutilités associées aux EI et à leur intégration dans le modèle.

La désutilité associée au mode d'administration (séance de radiothérapie interne vectorisée par rapport à un traitement par voie orale) n'a pas été prise en compte dans l'analyse de référence. L'impact de sa prise en compte est estimé négligeable par l'industriel, il est à noter néanmoins que le manque de donnée limite l'estimation de l'impact que cela peut avoir en pratique. La désutilité testée ne correspond pas à la procédure et il n'est pas évident de savoir si le décrétement a bien été appliqué à chaque séance.

Au final, le calcul des désutilités par état de santé repose sur certains choix non conservateurs et dont l'impact est estimé négligeable par l'industriel pris indépendamment, mais qui pourraient, de façon cumulée, ne pas être neutres sur les résultats.

Concernant les analyses exploratoires, la méthode mise en œuvre permet d'obtenir un score d'utilité avant et après progression selon le type de TNE (GI ou P) et des intervalles de confiance associé. Néanmoins, les résultats pour TNE-P ne montrent aucune différence claire entre l'utilité pré et post progression (l'intervalle de confiance post progression est plus large que celui pré-progression). La cohérence des données n'est pas discutée par l'industriel.

5.5 Mesure et valorisation des coûts

5.5.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts :

- d'acquisition des traitements (actifs, concomitants et symptomatiques) ;
- d'administration,
- de transport ;
- de associés à la gestion des effets indésirables ;
- de suivi de la maladie en ambulatoires (consultations, traitements symptomatiques, examens de laboratoires et d'imagerie) ou le recours aux soins palliatifs.

Analyse HAS

Les coûts pris en compte sont correctement décrits.

Conformément au guide HAS, seuls les coûts directs sont inclus en analyse de référence.

5.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₇.

Tableau 13. Volumes consommés et coûts unitaires (source : rapport technique de l'industriel).

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Traitements actifs			
¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate	4 administrations de 7.4 GBq (200mCi) Toutes les 8 semaines par flacon	██████ flacon	RCP Prix revendiqué
Octréotide 60mg	Toutes les 4 semaines 2 Flacon de 2,5 mL	1 510,06€ /30mg	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)
Évérolimus	10mg/jour	11,68€/mg	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)
Sunitinib	1 gélule de 25mg + 1 gélule de 12.5 mg par jour pendant 4 semaines	3 425,54€	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)
Traitements symptomatiques			
Octréotide 30 mg	1 administration toutes les 4 semaines Proportion de patients symptomatique : TNE-intestin moyen : 20% ; TNE-GI et TNE-P à 10%	1 510,06€ /30mg	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC) Etude européenne SymNET (N=273).
Traitements associés au ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate			
Granisetron (3mg)	1 Flacon de 3 mL Toutes les 8 semaines	13,00€	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Ondansetron (8mg)	1 Flacon de 4 mL Toutes les 8 semaines	17,41€	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)
Tropisetron (5mg)	5 ml en ampoule, solution injectable Toutes les 8 semaines	20,97€	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)
Clinisol 15%	Toutes les 8 semaines	Intra GHM	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)
Vamin 18-18%	Toutes les 8 semaines	Intra GHM	Tarif : BdM-IT, Ameli (PPTTC)
Administration			
¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate : séance de radiothérapie interne vectorisée	4 séances Toutes les 8 semaines	2 255 €	ENC MCO 2015
Octréotide : Coût de consultation	1 fois/4 semaines	27,70€	Open Damir (SNIIRAM)
Coût de transport	Par injection de ¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate Pour chaque EI (hospitalisation)	36 €/AR	Open Damir (SNIIRAM) Rapport Cour des Comptes
Coûts des EI	Fréquences et durées observée dans les essais cliniques variables selon le traitement considéré. Hospitalisation pour EI de grade 3 ou plus.	Nausée, Fatigue Infection et Asthénie : 1 218€ € Vomissement 1 686 € Diarrhée 1 229€ Douleur abdominale : 942 € Thrombocytopénie 1 304 € Lymphopénie 1 119 € Leucopénie 1 288 € Stomatite 1 279 € Anémie 1 399 € Pyrexie 1 194 € Hyperglycémie 1 593 € Neutropénie 1288 € Hypertension 1 230 € Flushes, Infections, douleurs musculosquelettiques et perte d'appétit : similaire au coût maximum 1 686€.	ENC2015 pondérés par les effectifs de l'année 2016 (ATIH)
Cout de prise en charge			
Consultation	Toutes les 12 semaines	32,27€	Ameli, open damir, RCP
CT/MRI	Toutes les 12 semaines	195,61€	CCAM (ACQJ001), open damir (Forfait technique), RCP
ECG	Toutes les 8 semaines	134,06€	CCAM (DEQP003), RCP
NFS	Toutes les 4 semaines	15,26€	NGAP (1104), TNB (27B), RCP NGAP (9105) Forfait sécurité (B5**) NGAP (9005) Forfait prise en charge (B16**)
Examen sanguin	Toutes les 4 semaines	16,61€	NGAP (0522), TNB (10B, RCP
Analyse d'urine	Toutes les 4 semaines	17,15€	NGAP (592), TNB (6B), RCP
Coût en soins palliatifs	1 seule fois, appliqué au cycle précédent le décès	6 675€	ENC 2015 pondéré par les différents séjours GHM pour l'année 2016 (ATIH). GHM : 23Z02T et 23Z02Z

* B = 0.27€, ** un seul par patient et par jour

Descriptif

► Coût du test compagnon

Les coûts relatifs à la recherche de récepteurs aux analogues de la somatostatine ne sont pas pris en compte dans les analyses. Le test fait partie du bilan du diagnostic ; il est réalisé de façon systématique à l'ensemble des patients quel que soit le traitement envisagé.

► Coûts d'acquisition des traitements

Coûts des traitements actifs en pré-progression

Tous les traitements anticancéreux sont pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie Obligatoire dans le cadre de l'ALD numéro 30.

L'analyse de référence a considéré le prix revendiqué par l'industriel de [REDACTED] flacon pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate. Le traitement est administré via 4 doses espacées de 8 semaines. Le coût par cycle est de [REDACTED] appliqué un cycle sur deux pendant 8 cycles.

Les coûts des comparateurs pris en compte sont issus de la base des médicaments de l'assurance maladie. Leur coût par cycle est estimé en fonction de la posologie recommandée.

Tableau 14. Coût des traitements par cycle (source : rapport technique de l'industriel).

Produit	Fréquence	Coût par cycle
¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate	4 administrations de 7.4 GBq (200mCi) Toutes les 8 semaines par flacon	[REDACTED] cycle appliqué 1 cycle sur 2 durant 8 cycles
Octréotide 60mg	Toutes les 4 semaines 2 Flacon de 2.5 mL	3020,12€
Évérolimus	10mg/jour	3 270,4€
Sunitinib	1 gélule de 25mg + 1 gélule de 12.5 mg par jour pendant 4 semaines	3 425,54€

Coût d'acquisition des traitements associés au ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate

Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate nécessite l'administration conjointe de solution d'acides aminés pour protéger la fonction rénale. Ces solutions provoquent des troubles gastro-intestinaux (notamment nausées et vomissements). Des antiémétiques sont donc également administrés au cours de l'administration du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate.

Deux types d'acides aminés et trois antiémétiques peuvent être administrés. Concernant les antiémétiques, en l'absence de données de vie réelle sur leur utilisation en France, seul l'ondansétron est pris en compte dans le modèle. Ce choix est justifié par les données de l'essai NETTER-1 indiquant que ce produit a été utilisé à 83% des patients dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate. Ce choix a peu d'impact sur les résultats.

Tableau 15. Coût des traitements associés à l'injection de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate (source : rapport technique de l'industriel).

Traitements	Répartition des produits	Coût par injection de ¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate (1 cycle sur 2)
antiémétiques	Granisetron (3mg) : 0% Ondansetron (8mg) : 100% Tropisetron (5mg) : 0%	17,41€
Acides aminés	Clinisol 15%/ Vamin 18-18%	0€ (intra GHM)

► Coût d'administration des traitements

Les traitements contre les TNE-GEP sont administrés par voie :

- orale pour les thérapies ciblées (sunitinib et évérolimus) sans aucun coût spécifique à l'administration ;
- intramusculaire/sous-cutanée dans le cadre d'une consultation chez un généraliste ou à domicile pour l'octréotide dont le coût est de 27,70€ (Open Damir) ;
- intraveineuse au cours d'une séance de radiothérapie interne vectorisée pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate avec un coût d'administration estimé à 2 255 € [IC : 2 029€ – 2 480€ ; -10%/+10%] (ENC MCO 2015).

L'industriel note que si l'administration du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate ne requiert généralement qu'une nuit d'hospitalisation, le GHM 17K09 est associé à une durée moyenne de séjour de 2,03 jours. Cela reflète selon lui la prise en compte des effets indésirables survenus pendant l'administration des produits.

► Coût des effets indésirables

Le coût des EI appliqués dans le modèle dépend du traitement considéré et de la prise en charge proposée. Pour l'ensemble des EI modélisés (de grade 3 ou plus), il est considéré qu'une hospitalisation est nécessaire.

Les coûts des différents EI sont estimés à partir des coûts moyens des GHM observé en 2015 auxquels les coûts de structure ont été ajoutés. Ces coûts ont été obtenus à partir d'une pondération par les effectifs de l'année 2016 (tel que documenté par l'ATIH).

Pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate, le choix d'associer certains EI liés au traitement au moment de l'injection des traitements (¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate + traitements concomitants) a été testé. Ne pas associer ces EI à un surcoût par rapport au coût de séjour hospitalier relatif à l'administration a peu d'impact sur les résultats.

Tableau 16. Coût par cycle liés aux événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel).

Produit	Fréquence EI par cycle	Coût unitaire
¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate	Nausée : 1,5% Vomissement : 2,2% Diarrhée : 1,2% Douleur abdominale : 1,5% Douleur musculo-squelettique : 1,2% Thrombocytopénie : 0,7% Lymphopénie : 3,5% Leucopénie : 0,2% Flushing : 0,5% Fatigue : 0,5%	Thrombocytopénie 1 304 € Lymphopénie 1 119 € Leucopénie 1 288 € Nausée, Fatigue : 1 218€ Diarrhée : 1 229€ Vomissement, Douleur musculo-squelettique, Flushing: 1 686€ ; Douleur abdominale : 942 €
Octréotide 60mg	Nausée : 0,6% Vomissement : 0,3% Diarrhée : 0,6% Douleur abdominale : 1,7% Douleur musculo-squelettique : 0,3% Fatigue : 0,6% Perte d'appétit : 0,8%	Nausée, Fatigue : 1 218€ Vomissement, Douleur musculo-squelettique, Perte d'appétit: 1 686 € Diarrhée 1 229€ Douleur abdominale 942 €
Évérolimus	<u>Population TNE-GI (RADIANT 4)</u> Nausée : 0,2% vomissement: 0,7% Fatigue : 0,3% Stomatite : 0,9% Infection : 0,9% Asthénie : 0,2% Anémie : 0,4% Pyrexie : 0,2% Hyperglycémie : 0,3% <u>Population TNE-P (RADIANT 3) :</u> Nausée : 0,2% vomissement: 0,3% Fatigue : 0,2% Thrombocytopénie : 0,4% Stomatite : 0,7% Infection : 0,2% Asthénie : 0,1% Anémie : 0,6% Hyperglycémie : 0,5%	Nausée, Fatigue Infection et Asthénie : 1 218€ Vomissement : 1 686 € Stomatite : 1 279 € Anémie : 1 399 € Pyrexie : 1 194 € Hyperglycémie : 1 593 € Thrombocytopénie : 1 304 €
Sunitinib	Nausée : 0,2% Diarrhée : 1,0% Douleur abdominale : 1% Thrombocytopénie : 0,8% Fatigue : 1,0% Stomatite : 0,8% Asthénie : 1,0% Neutropénie : 2,5% Hypertension : 2,1%	Nausée, Fatigue et Asthénie : 1 218 € Diarrhée 1 229€ Thrombocytopénie 1 304 € Stomatite 1 279 € Neutropénie 1288 € Hypertension 1 230 €

► Coût associé à la pathologie

Coût de prise en charge en ambulatoire

Les ressources consommées dans le cadre du suivi ont été estimées à partir du Thésaurus National de cancérologie digestive et validées par les experts interrogés.

Les coûts pris en compte et la façon dont ils se décomposent sont récapitulés dans le tableau ci-dessous. Il est précisé qu'un coût de transport est également appliqué à chaque consultation.

Tableau 17. Résumé des coûts de suivi et de prise en charge (source : rapport technique de l'industriel).

Examen	Fréquence	Tarif	Coût de structure et matériel	Dépassement d'honoraire	Coût total
Consultation	Toutes les 12 semaines	30€	-	2,27€	32,27€
CT/IRM	Toutes les 12 semaines	69€	117,53€	2,27€	188,80€
ECG	Toutes les 8 semaines	14,26€	-		14,26€
NFS	Toutes les 4 semaines	7,29€	5,67 €	-	12,96 €
Bilan hépatique	Toutes les 4 semaines	2,70€	-	-	2,70 €
Créatininémie	Toutes les 4 semaines	1,62€	-	-	1,62 €

* B = 0.27€, ** un seul par patient et par jour

Coût des traitements symptomatiques

Une part des patients sont symptomatiques et nécessitent un traitement lié aux sécrétions tumorales, l'administration de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate, sunitinib, évérolimus et du placebo ont été associée à une administration d'octréotide par voie intramusculaire à la dose de 30 mg toutes les 4 semaines jusqu'au décès.

Pour l'analyse de référence dans les TNE de l'intestin moyen la proportion de patients symptomatique a été estimée à 20% et dans les TNE-GI et TNE-P à 10% à partir des données de l'étude européenne SymNET (N=273). Des analyses en scénarios avec des proportions différentes sont testées.

Les traitements symptomatiques sont poursuivis jusqu'au décès des patients. En revanche, après progression, aucun traitement actif n'est pris en compte dans le modèle.

► Coût de transports

Le coût de transport moyen est estimé à partir des données du SNIIRAM (2004) via Open Damir et les tarifs extrait du site AMELI.

Le coût de transport est estimé à 1,14€ par kilomètre et la distance moyenne domicile-hôpital à 23,8km.

La répartition des modes de transports considérée est la suivante : taxis 41,1%, les véhicules personnels 4,6%, les véhicules sanitaires légers 32,8% et les ambulances 21,5%. Le coût est donc de 54,35€ aller/retour par patient. Le rapport Cour des Comptes (2012) précise que le taux de recours au remboursement des coûts de transport dans le cancer a été estimé à 36% en 2009.

Pour les 64% de patients n'ayant pas recours aux transports remboursés, un coût de 25,84 € a été appliqué sur la base du barème kilométrique 2015 des impôts.

Un coût de transport a été appliqué pour chaque séance de radiothérapie et chaque survenue d'EI lesquels entraînent une hospitalisation.

► Coût des soins palliatifs

Les coûts des soins palliatifs ont été pris en compte dans l'analyse de référence et dans les analyses exploratoires et appliqué une fois au cycle précédent le décès.

Ces coûts sont estimés à partir de l'étude de l'ENC 2015 qui intègre les coûts de structure, pondéré par les différents séjours GHM pour l'année 2016.

Tableau 18. Estimation du coût moyen des soins palliatifs (source : rapport technique de l'industriel).

GHS	Libellé	Nombre de séjours	Coût hors structure	Coût de structure	Coût total
23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 409	926 €	44 €	970 €
23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	90 929	6 421 €	455 €	6 876 €

Analyse HAS

La méthode d'analyse des coûts est correctement décrite et la valorisation des coûts est conforme aux recommandations de la HAS.

Concernant les coûts associés aux traitements

La non prise en compte des traitements administrés post-progression est susceptible de limiter la transposabilité des résultats en vie réelle. Si la durée de survie post-progression diffère selon les traitements reçus, alors les coûts consacrés aux traitements ultérieurs affectent le différentiel de coût entre les comparateurs. Dans le cadre de cette analyse, ce choix semble conservateur au regard des analyses de sensibilité proposées.

La non prise en compte des différents antiémétiques dans le modèle est une simplification acceptable qui n'est pas attendu avoir d'impact important sur les résultats.

Il est noté que les coûts d'acquisition des produits ont légèrement évolué suite à la publication au JO des nouveaux tarifs le 20/12/2017, applicables au 01/01/2018. Cette modification étant intervenue après dépôt du dossier et n'étant pas attendue avoir d'impact sur les résultats, il n'a pas été demandé d'actualisation.

Concernant la prise en compte des coûts des EI

Les choix relatifs à l'intégration du coût des EI retenus (garde 3 et plus) sont attendus être conservateurs : absence de prise en compte la récurrence pour les comparateurs et estimation des EI survenus au moment de l'injection hors GHM pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate.

Concernant la prise en charge de la maladie

Pour l'estimation des coûts de suivi, il est fait référence à l'avis d'experts. En annexe, les retours de questionnaires de 5 experts sont en effet présentés. La méthode de sélection de ces experts n'est pas précisée. De même, il n'y a aucune discussion sur la manière dont ces questionnaires ont été utilisés pour valider les

recommandations ou au contraire faire d'autres choix. En définitive, il n'apparaît pas clairement quelle démarche a été suivie pour estimer les coûts de suivi.

Concernant les coûts de transport

Il est mentionné qu'un coût de transport est pris en compte à chaque consultation. L'estimation de ce coût n'est pas présentée et semble en contradiction avec le choix retenu de ne pas appliquer de coût de transport en ambulatoire.

5.6 Validation

5.6.1 Validation interne du modèle

L'industriel précise que la validation technique a été fondée sur des tests rigoureux pour garantir que les calculs ont été effectués comme prévu et que les résultats rapportés représentent les mesures envisagées. Ces tests ont été effectués par un tiers indépendant qui n'a pas été impliqué dans la programmation du modèle et sont fondés sur la vérification de l'introduction paramètre par paramètre de valeurs extrêmes et de la vérification de la cohérence des résultats obtenus au vu de l'impact attendu du paramètre.

5.6.2 Validation externe

En raison de l'indisponibilité de données de long terme chez une population ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes de traitements (population NETTER-1), les données de l'essai PROMID et de l'étude du registre bourguignon (Lepage 2004) chez des populations naïves ont été utilisées pour la validation.

- L'étude PROMID incluait 85 patients avec TNE de l'intestin moyen, inopérable ou métastatique, bien différenciée, avec un indice de Karnofsky >60% et pour lesquels les patients n'avaient pas encore reçu de traitement systémique. L'âge moyen était de 62 ans et la médiane de suivi de 8 ans. La SG à 5 ans et 10 ans était estimée à 60% et 35 % respectivement (médiane de SG : 84,7 mois).
- L'étude rétrospective du registre bourguignon incluait 229 patients avec TNE-GEP dont 20,5% était des TNE-P. La population avait un âge moyen au diagnostic de 65 ans et un suivi sur période de 24 ans. 21% (49/229) des patients avait reçu un traitement systémique incluant la chimiothérapie. Les survies observées à 5 et 10 ans étaient de 43% et 29% et les survies relatives de 50% et 41% respectivement.

L'industriel estime qu'en considérant les différences de population (les lignes de traitement reçues), les données de survie issues de l'essai NETTER-1 sont cohérentes par rapport aux données de long terme chez des populations naïves de traitement systémique.

Analyse de la HAS

La validation proposée est insuffisante pour conforter les résultats du modèle. Pour discuter de la validité des résultats du modèle – et non uniquement de l'essai NETTER-1 - les données de vie réelle (registres, etc.) pour les bras octréotide et placebo ou les données des essais des traitements comparés (évérolimus, sunitinib dans l'analyse TNE-P) auraient pu être davantage exploitées. Une confrontation des traces de Markov avec les données épidémiologiques aurait également pu être utile.

Pour la SG en analyse de référence, les données du modèle semblent plus défavorables à celles des autres sources, mais l'industriel justifie ce point au regard des différences de population (population naïves de traitement versus patients ayant déjà reçu plusieurs lignes).

Une présentation sur un même graphique, respectivement pour la SSP et la SG, des courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai NETTER-1 et des traces de Markov est proposée. Cependant le choix de présenter toutes les options d'extrapolations (et non uniquement celles retenues) rend le graphique peu lisible.

5.7 Résultats et analyses de sensibilité

5.7.1 Résultats de l'étude d'efficacité

► Analyse de référence (population TNE intestin moyen)

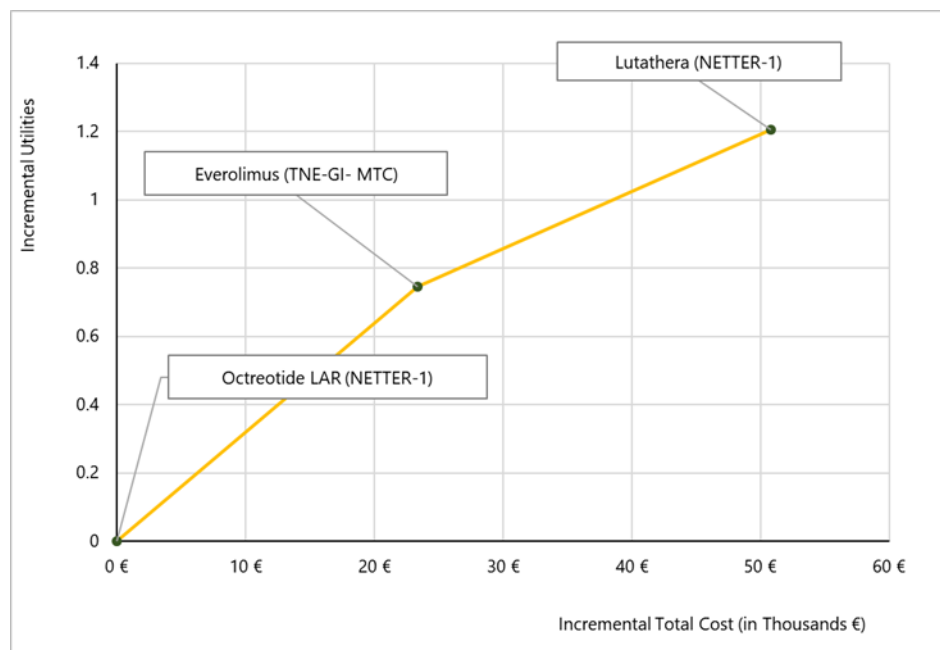
L'analyse de référence a été réalisée sur un horizon temporel vie entière, selon une perspective financeurs des soins et pour un prix revendiqué de [REDACTED], les trois traitements pris en compte dans l'analyse forment la frontière d'efficacité : octréotide 60 mg, évérolimus et ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate.

Le RDCR du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate *versus* évérolimus est estimé à 59 769 €/QALY et à 46 776 €/AVG.

Tableau 19. Résultats de l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel).

Stratégie	Coûts (€)	AVG	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Octréotide 60 mg	46 727€	2,87	2,15	-	-
Évérolimus	70 090€	3,86	2,90	23 423€/AVG	31 262€/QALY
¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate	97 511€	4,45	3,35	46 776€/AVG	59 769€/QALY

Figure 7. Frontière d'efficacité analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel).



5.7.2 Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de TNE de l'intestin moyen traité par du lutécium sur l'horizon temporel de vie entière est de 97 511 €, dont [REDACTED] de coût d'acquisition de traitement [REDACTED].

Tableau 20. Coûts en euros₂₀₁₇ par postes de dépenses sur l'horizon temporel, actualisés à 4% (source : rapport technique de l'industriel).

Traitement	¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate	octréotide 60 mg	éverolimus
Acquisition	██████	32 165€	48 634€
Administration	██████	295€	75€
Suivi	██████	1 045€	1 337€
Effets indésirables	██████	645€	633€
Transport	██████	146€	282€
Post-progression	██████	6 622€	13 580€
Total	97 511€	46 727€	70 090€

Analyse HAS

Les résultats sont clairement présentés et détaillés.

Les coûts d'acquisition représentent près de █████ du coût total pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate ce qui est cependant assez proche de la proportion consacré à l'acquisition des autres thérapies en analyse de référence (hors placebo).

La prise en charge pré-progression représente une part importante du coût total, et ce notamment pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate (87%). Cela est cohérent avec la répartition des coûts par poste et la place du coût d'acquisition.

5.7.3 Résultats de santé

Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate est le traitement qui permet d'obtenir le gain de QALY et d'années de vie le plus important par rapport aux traitements comparés (Tableau 21 ;

Tableau 22).

Les résultats de survie et de QALYs avant et après progression sont reportés par état de santé dans le rapport technique.

► **Analyse de référence - population TNE intestin moyen**

Tableau 21. Résultats de santé en année de vie gagnée sur la vie entière (source : rapport technique de l'industriel).

	Années de vie en SSP	Années de vie en SPP	Total années de vie
¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate	2,95 (66%)	1,50 (34%)	4,45
évérolimus	1,27 (33%)	2,59 (67%)	3,86
octréotide 60 mg	0,89 (31%)	1,98 (69%)	2,87

Tableau 22. Résultats de santé en QALY sur la vie entière (source : rapport technique de l'industriel).

	Score d'utilité en SSP	Score d'utilité en SPP	Total QALY
¹⁷⁷ Lu-DOTA-Octreotate	2,27 (67%)	1,11 (33%)	3,38
évérolimus	0,98 (34%)	1,92 (66%)	2,90
octréotide 60 mg	0,69 (32%)	1,47 (68%)	2,15

Analyse HAS

Les scores d'utilité associés à chaque traitement sont clairement présentés. Les années de vie et les QALY cumulées par traitement sont correctement présentés selon la population concernée (analyses de référence et exploratoires). La part des QALY et des années de vie gagnées par états de santé est présentée pour chaque analyse.

Il est noté qu'en analyse de référence le gain de QALY et d'années de vie se fait davantage en pré-progression pour ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate et inversement pour les comparateurs. Ce décalage n'est pas expliqué par l'industriel.

Les analyses de sensibilité utilisant les autres données d'utilité publiées dans cette pathologie montrent que l'incertitude liée à l'estimation des résultats de santé a un impact modéré (jusqu'à +14%). Néanmoins, l'analyse déterministe sur l'intervalle de confiance des données d'ERASMUS engendre une variation du RDCR allant jusqu'à +109 % du RDCR.

5.7.4 Analyse de l'incertitude

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence.

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel / Durée de simulation

Par rapport à la durée de simulation de 20 ans retenue en analyse de référence, le RDCR à 10 ans et à 5 ans sont respectivement de 72 253 €/QALY (21%) et 140 934€/QALY (+136%).

Taux d'actualisation

Considérant la totalité de la population, pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6%, les RDCR sont respectivement estimés à 46 645 €/QALY (-22%), 54 581€/QALY (-9%) et 67182 €/QALY (+12%).

L'horizon temporel et l'actualisation ont un impact important sur les résultats ce qui est cohérent avec la répartition des coûts et des résultats de santé dans le temps.

Choix des comparateurs

Prendre l'octréotide 30 mg au lieu de 60 mg n'a pas d'impact sur les résultats considérant les données utilisées.

Exclure l'évérolimus et ne conserver que les données d'efficacité issues directement de l'essai NETTER-1 (sans recours à la MAR) diminue le RDCR : le RDCR de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate *versus* octréotide 60 mg est estimé à 42 106€/QALY.

Tableau 23. Exploration de l'incertitude sur les choix structurants (source : rapport technique de l'industriel).

Scénario (<i>analyse de référence</i>)	RDCR (% de variation)
Taux d'actualisation de 0% (4%)	46 645 €/QALY (-22%)
Taux d'actualisation de 2,5% (4%)	54 581€/QALY (-9%)
Taux d'actualisation de 6% (4%)	67182 €/QALY (+12%)
Horizon temporel de 10 ans (20 ans)	72 253 €/QALY (+21%)
Horizon temporel de 5 ans (20 ans)	140 934€/QALY (+136%)
Versus octréotide 60 mg	42 106€/QALY (-30%)

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

► Hypothèses d'extrapolation des courbes de survie

Compte tenu des analyses réalisées, le choix de la fonction d'ajustement de la survie sans progression a un impact important sur les conclusions de l'évaluation.

Une analyse a testé un scénario plus défavorable au produit dans lequel il n'y a plus de gain de survie (HR=1) au-delà des données observées. Une telle hypothèse modifie les conclusions : ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est dominé. Si la même hypothèse est appliquée à évérolimus au-delà de la durée des essais RADIANT 2 et 4 alors ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate reste sur la frontière d'efficience mais le RDCR augmente de plus de 90% (par rapport à l'analyse pré échange technique).

Tableau 24. Exploration de l'incertitude sur l'extrapolation des données de survie (source : rapport technique de l'industriel).

Scénario (<i>analyse de référence</i>)	RDCR (% de variation)
SPP-fonction exponentielle (Weibull)	40 435 (-32%)
SPP-fonction log-normale (weibull)	23 117 € (-61%)
SPP-fonction log logistique (weibull)	128 290 € (115%)
SG-fonction exponentielle (Weibull)	55 687 (-7%)
SG-fonction log logistique (Weibull)	Dominé
SG-fonction log-normale (weibull)	Faiblement dominé
Pas de gain de SG (HR=1) au-delà de 30 mois	Dominé

► Hypothèses sur les paramètres et sources de données

Parmi les hypothèses sur les paramètres testées ou les choix de sources de données testées, les paramètres d'efficacité, d'utilité et d'arrêt de traitement ont un impact sur les résultats.

Afin de mesurer l'incertitude autour des mesures d'effet traitement d'évérolimus dans la MAR, l'industriel a testé deux analyses dans lesquelles le HR d'évérolimus *versus* octréotide est respectivement similaire à celui de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate et égal à 1 (pas de différence d'effet *versus* l'octréotide 60 mg). Ces analyses modifient les conclusions :

- lorsque le HR de SSP est équivalent à celui de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate ou le HR de SG est égal à 1 de l'octréotide, évérolimus n'est plus sur la frontière d'efficience. Le RDCR du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate *versus* octréotide 60 mg est plus faible ;
- lorsque le HR de SG est équivalent à celui de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate ou le HR de SSP est égal à 1, alors le RDCR de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate *versus* évérolimus augmente (plus de 200 000€/QALY).

La prise en compte d'un arrêt de traitement avant progression pour évérolimus montre l'importance des hypothèses faites sur les arrêts de traitement (impact de +31%). Une absence de taux d'arrêt de traitement d'évérolimus se traduit par une diminution du RDCR de (-23%).

La prise en compte de tous les EI (grades 1-2 également) a un impact très important sur le RDCR (+208%).

Parmi les scénarios testant les valeurs d'utilité, prendre en compte des données d'utilité issues de l'essai NETTER-1 pour la SSP avec les bras groupés et prendre les données d'utilité de SSP issue d'une étude publiée ont un impact modéré en défaveur du produit évalué (respectivement, +9% et +14%).

Tableau 25. Exploration de l'incertitude sur le choix de certaines sources de données ou hypothèses pour les paramètres (source : rapport technique de l'industriel).

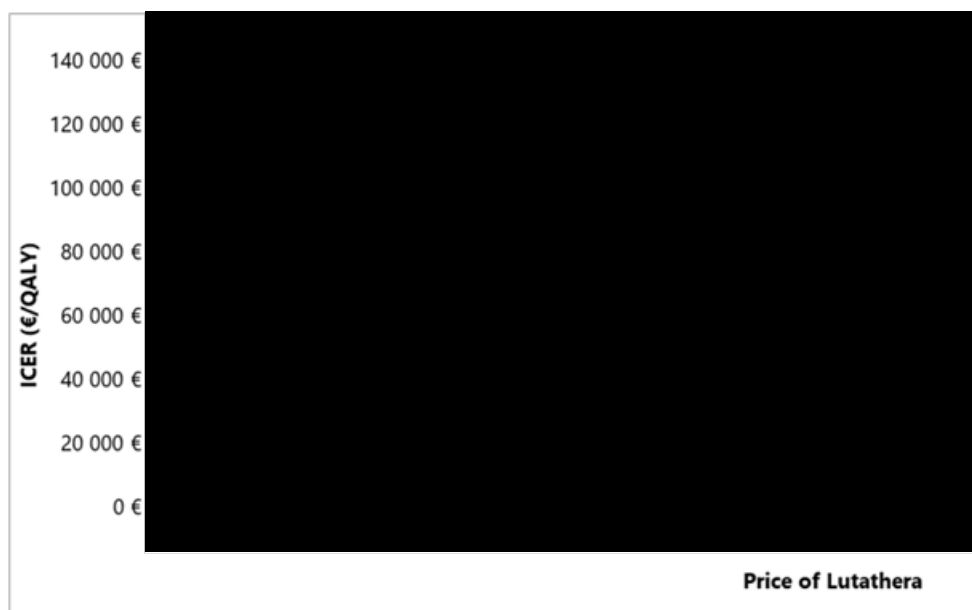
Scénario (<i>analyse de référence</i>)	RDCR€ (% de variation)
HR SG évérolimus = HR SG ^{177}Lu -DOTA-octreotate	211 905 € (+255%)
HR SG évérolimus = 1 (octréotide 60 mg)	42 106 € (-30%)
HR SSP évérolimus = HR SSP ^{177}Lu -DOTA-octreotate	42 106 € (-30%)
HR SSP évérolimus = 1 (octréotide 60 mg)	87 174 € (+46%)
Inclusion de la mortalité toute cause	60 342 € (+1%)
Absence d'arrêt de traitement pour évérolimus	46 224 € (-23%)
Absence d'arrêt de traitement pour ^{177}Lu -DOTA-octreotate	78 513€ (+31%)
Part des patients symptomatiques 0%	54 430 € (-9%)
Part des patients symptomatiques 50%	67 776 € (+13%)
Fréquence des EI – borne inférieure	59 385 € (-1%)
Fréquence des EI – borne supérieure	60 154 € (+1%)
EI grade 1-2 pris en compte	184 064€ (208%)
Octréotide 30 mg à tous les patients PP	23 305€ (-61%)
Utilité SSP NETTER-1 (bras groupés)	64 983 € (+9%)
Utilité SSP NETTER-1 (bras séparés)	57 120€ (-4%)
Utilité SSP Casciano, 2013	68334€ (+14%)

► **Hypothèse nécessaire au calcul des coûts (dont les prix)**

En analyse de référence, les auteurs ont retenu le prix revendiqué de [REDACTED] (PPTTC) pour le ^{177}Lu -DOTA-Octreotate soit un coût de traitement de [REDACTED]. La variation de +/- 1€ fait varier le RDC d'environ 1,71€/QALY.

Pour un coût total de traitement inférieur à 40 000€, l'octréotide 60 mg devient le comparateur direct du ^{177}Lu -DOTA-octreotate.

Figure 8. Expression linéaire du RDCR en fonction du coût d'acquisition du ^{177}Lu -DOTA-Octreotate (source : rapport technique de l'industriel).



c) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est explorée par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

► Analyse de sensibilité déterministe

Les tableaux ci-dessous reprennent les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR.

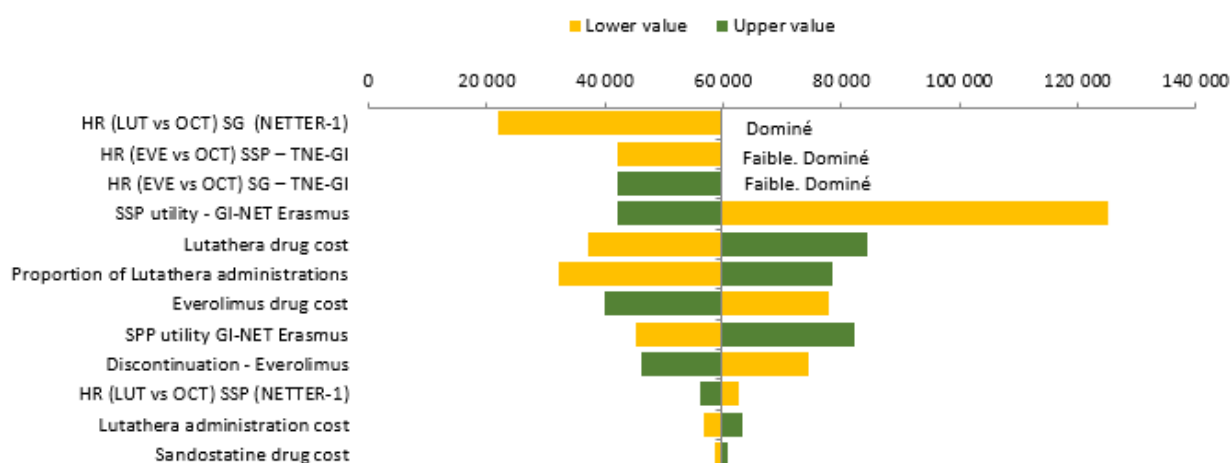
Il apparaît que les bornes des HR modifient les conclusions de l'évaluation en faisant sortir ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate de la frontière d'efficacité.

En terme d'impact sur le RDCR, l'estimation de l'utilité associée à la survie sans progression est importante (variation jusqu'à +109% du RDCR) tout comme, dans une moindre mesure compte tenu des bornes testées, le coût de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate et son taux d'arrêt.

Tableau 26. Analyses de sensibilité déterministes (source : rapport technique de l'industriel).

Paramètre	Valeur de référence	Variation	RDCR – borne basse	RDCR – borne haute	% Variation – Min	% Variation – Max
HR (LUT vs OCT) SG	0,52	0,32 ; 0,84	21 854 €	Dominé	-63%	-
HR (EVE vs OCT) SSP	0,56	0,05 ; 6,97	42 106 €	Faibl. Dominé	-30%	-
HR (EVE vs OCT) SG	0,64	0,05 ; 8,04	42 106 €	Faibl. Dominé	-30%	-
SSP utility - GI-NET	0,77	0,76 ; 0,79	42 014 €	125 161 €	-30%	109%
Coût ¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate		€	37 259 €	84 565 €	-38%	41%
Taux d'arrêt ¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate	75% - 99%	100%	32 223 €	78 513 €	-46%	31%
Coût éverolimus	3 267€	2 658 € 3 937 €	39 849 €	77 852 €	-33%	30%
SPP utility GI-NET	0,74	0,73 ; 0,75	45 305 €	82 130 €	-24%	37%
Taux d'arrêt éverolimus	0,83	0,67 ; 1,00	46 224 €	74 404 €	-23%	24%
HR (LUT vs OCT) SSP	0,16	0,10 ; 0,27	56 090 €	62 630 €	-6%	5%

Figure 9. Graphique de Tornado (source : rapport technique de l'industriel).



► Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste ainsi que les lois choisies sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 27. Distributions utilisées pour l'analyse de sensibilité probabiliste (source : rapport technique de l'industriel).

Variable	Famille et paramètre de la loi	Justification / référence
Coût d'acquisition	Gamma (k, θ)	La distribution gamma a été sélectionnée comme recommandée pour les distributions des coûts.
Coût d'administration	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
Coût de transport	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
Coût de prise en charge	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
Coût des soins palliatifs	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
Fréquence EI	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
Utilité EI	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
Coût des EI	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
Arrêt du traitement évérolimus	Gamma (k, θ)	Comme ci-dessus
HR SG et SSP	Lognormal	La distribution Lognormal a été sélectionnée comme recommandée pour les distributions de HR
SSP	Normale	Sur chacun des paramètres, basé sur la décomposition de Cholesky
SG	Normale	Comme ci-dessus
Utilités	Beta (a, b)	La famille de distribution beta a été choisie pour maintenir les valeurs dans l'intervalle [0;1] et les paramètres ont été estimés selon la méthode des moments Briggs, 2006.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est associé à une probabilité de maximiser le bénéfice net supérieure à l'évérolimus pour un seuil supérieur à 60 000€/QALY et supérieure à l'octréotide 60mg pour un seuil supérieur à 40 000€/QALY.

La probabilité de maximiser le bénéfice net au-delà d'un seuil de 80 000€/QALY est d'environ 50%.

Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est strictement dominé dans 2% des cas.

Figure 10. Plan coût efficacité (source : rapport technique de l'industriel).

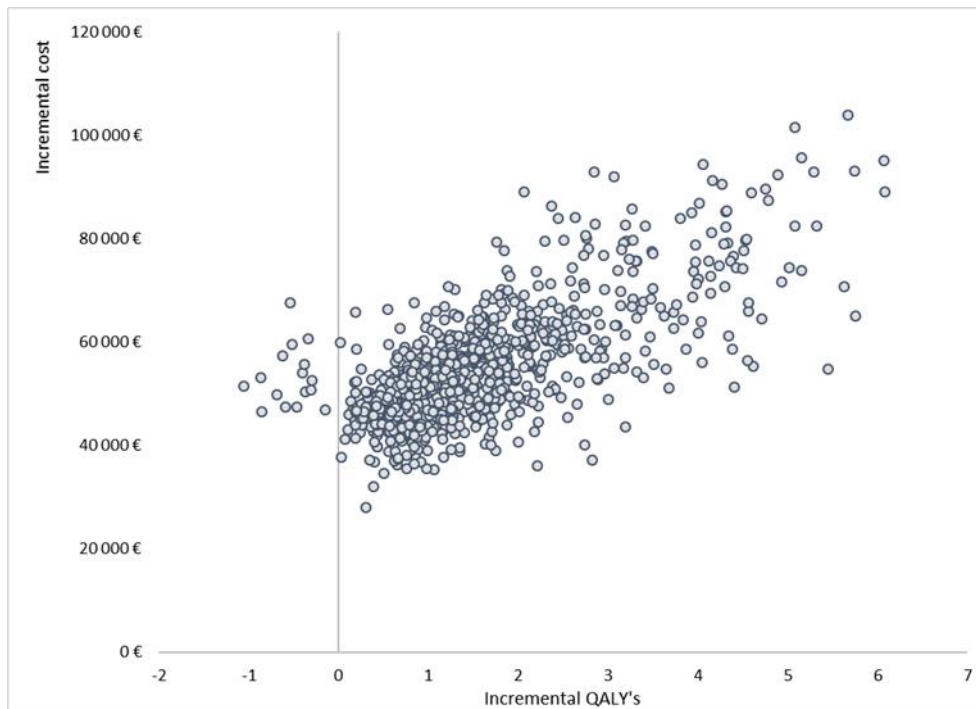
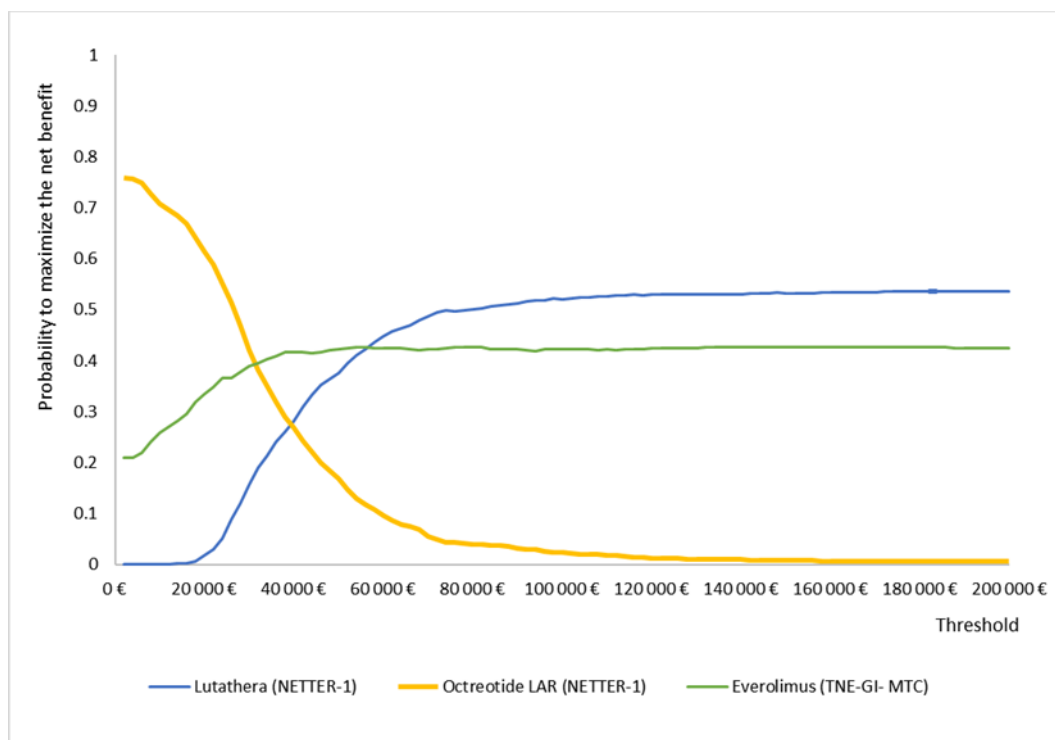


Figure 11. Courbe d'acceptabilité (source : rapport technique de l'industriel).



d) Analyses exploratoires

► Présentation des résultats des analyses exploratoires

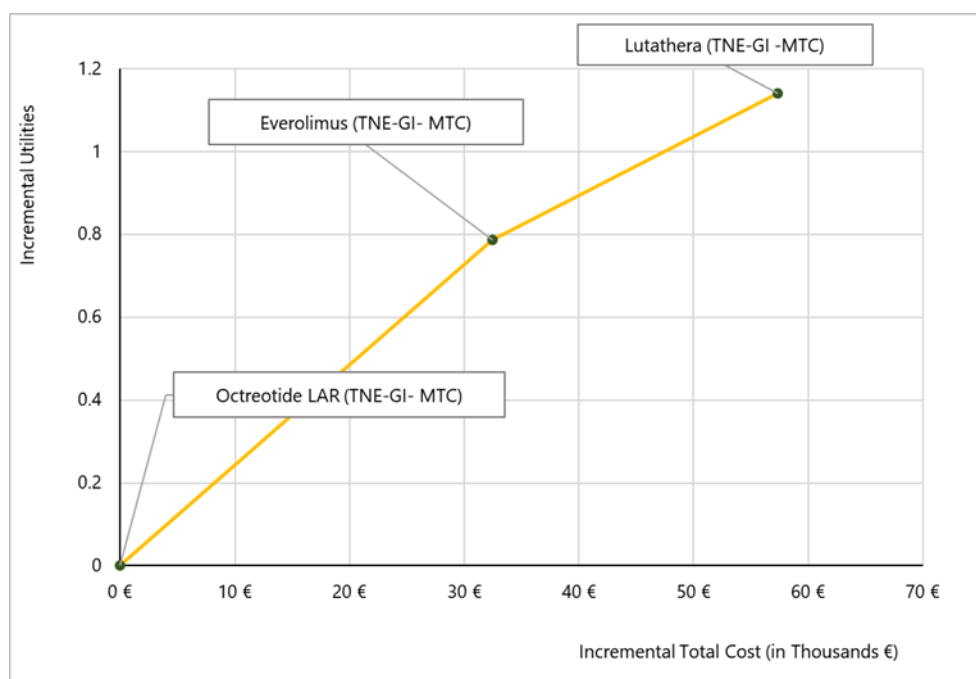
Population TNE GI

Dans cette population, les conclusions en ce qui concerne le positionnement du ^{177}Lu -DOTA-octreotate sur la frontière d'efficacité ne sont pas modifiées.

Pour la population TNE-GI, sur un horizon temporel vie entière, selon une perspective financeurs des soins et pour un prix revendiqué du ^{177}Lu -DOTA-octreotate de [REDACTED] flacon, les trois traitements forment la frontière d'efficacité : octréotide 30 mg, évérolimus et ^{177}Lu -DOTA-octreotate.

Le RDCR du ^{177}Lu -DOTA-octreotate *versus* évérolimus est estimé à 54 225 € par année de vie gagnée et à 70 432€/QALY.

Figure 12. Frontière d'efficacité TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).



Population TNE-P

Dans cette population les conclusions sont modifiées et le ^{177}Lu -DOTA-octreotate est dominé au sens de la dominance généralisée.

Pour la population TNE-P sur un horizon temporel vie entière, selon une perspective financeurs des soins et pour un prix revendiqué du ^{177}Lu -DOTA-octreotate de [REDACTED] flacon, seuls deux des quatre traitements pris en compte dans l'analyse forment la frontière d'efficacité : le placebo et sunitinib.

► Exploration de l'incertitude associée aux analyses exploratoires

Population TNE GI

Analyse de sensibilité sur le prix

La variation du prix du ^{177}Lu -DOTA-octreotate de +/- 1€ ferait varier le RDCR d'environ 2,15 €/QALY. Pour un coût total de traitement inférieur à 40 000€, octréotide devient le comparateur direct du ^{177}Lu -DOTA-octreotate sur la frontière d'efficacité.

Analyses en scénario

L'impact observé dans les différents scénarios testés est cohérent avec celui observé dans les scénarios testés en analyse de référence.

Tableau 28. Résumé des scénarios influençant le plus résultats pour les TNE-GI

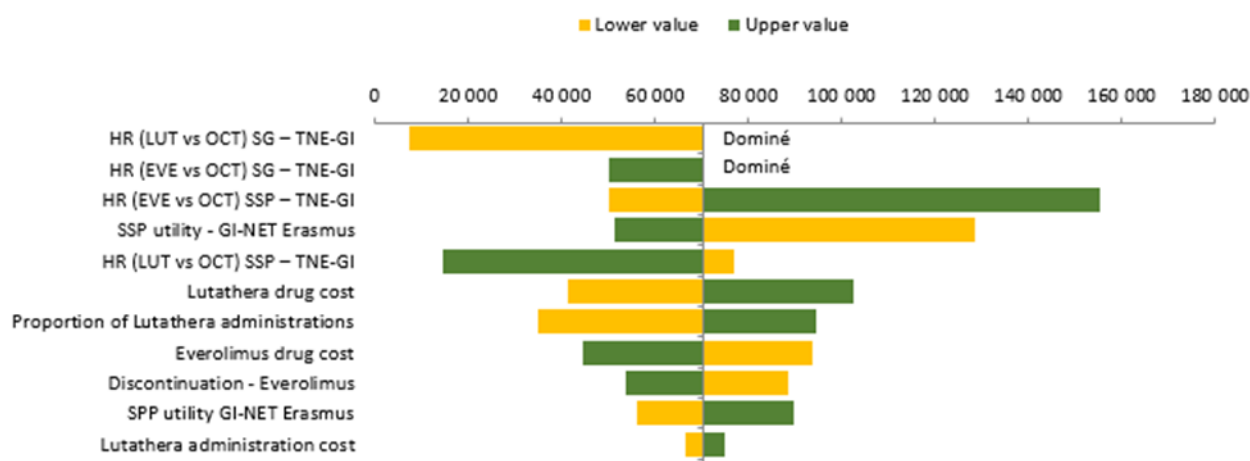
Scénarios	Coûts	AV	QALY	RDCR (AV)	RDCR (QALY)	Variation (RDCR QALY)
Horizon temporel – 5 ans	82 096 €	3.24	2.44	134 399 €	166 919 €	137%
Taux d'actualisation – 0%	92 027 €	5.00	3.75	41 405 €	54 008 €	-23%
Survie SSP – Exponentielle	90 198 €	4.32	3.28	37 881 €	46 762 €	-34%
Survie SSP – Log-Normal	77 526 €	4.32	3.23	30 577 €	40 290 €	-43%
Survie SG – Exponentielle	91 161 €	5.54	4.15	39 989 €	52 490 €	-25%
Survie SSP – Log-Normal	91 835 €	5.82	4.36	Dominé	Dominé	-
Absence du taux d'arrêt évérolimus	87 779 €	4.32	3.25	41 269 €	53 604 €	-24%
Absence du taux d'arrêt ¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate	96 289 €	4.32	3.25	72 749 €	94 493 €	34%
Part de patients symptomatiques – 50%	120 420 €	4.32	3.25	62 380 €	81 024 €	15%
Traitement PP – 100% octréotide LP 30mg	121 020 €	4.32	3.25	29 274 €	38 024 €	-46%
Fréquence des EI – Intégration grade 1 et 2	120 861 €	4.32	3.12	113 690 €	203 135 €	188%
Utilités – PFS, Casciano 2013	87 779 €	4.32	2.73	54 225 €	79 983 €	14%

Analyse de sensibilité déterministe

Les paramètres influençant le plus le RDCR du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate sont associés :

- à l'incertitude autour de l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate versus l'octréotide en termes de SG issues de la MAR : l'application des bornes des HR de la SG pour évérolimus versus octréotide et de la SSP pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate versus l'octréotide change la frontière d'efficacité ;
- à la durée du traitement par évérolimus
- au coût d'acquisition du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate et de l'évérolimus.

Figure 13. Diagramme de tornado population TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).

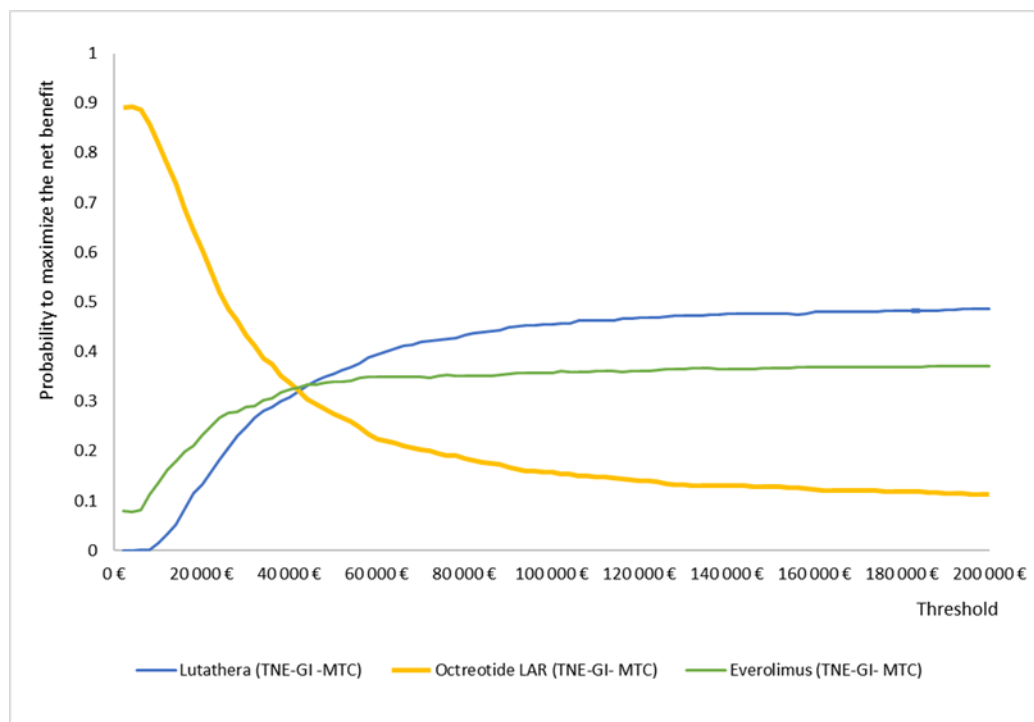


Analyses de sensibilité probabilistes

Le ^{177}Lu -DOTA-octreotate est associé à une probabilité de maximiser le bénéfice net supérieure à l'évérolimus pour un seuil supérieur à 45 000€/QALY et il est associé à une probabilité de maximiser le bénéfice net supérieure à l'octréotide (30mg) pour un seuil supérieur à 40 000€/QALY.

Le ^{177}Lu -DOTA-octreotate est associé à une probabilité d'être dominé de 21%.

Figure 14. Courbe d'acceptabilité analyse exploratoire TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).



Population TNE-P

Analyse de sensibilité sur le prix

Pour une variation du prix de ^{177}Lu -DOTA-octreotate de +/- 20%, ^{177}Lu -DOTA-octreotate reste faiblement dominé par sunitinib. Au-delà d'une augmentation du prix de 20% (>80 000€), ^{177}Lu -DOTA-octreotate est strictement dominé.

Analyses en scénario

^{177}Lu -DOTA-octreotate est faiblement dominé ou dominé dans tous les scénarios testés à l'exception de celui testant une distribution log normale pour l'ajustement de la SG (RDCR de 47 665 €/QALY).

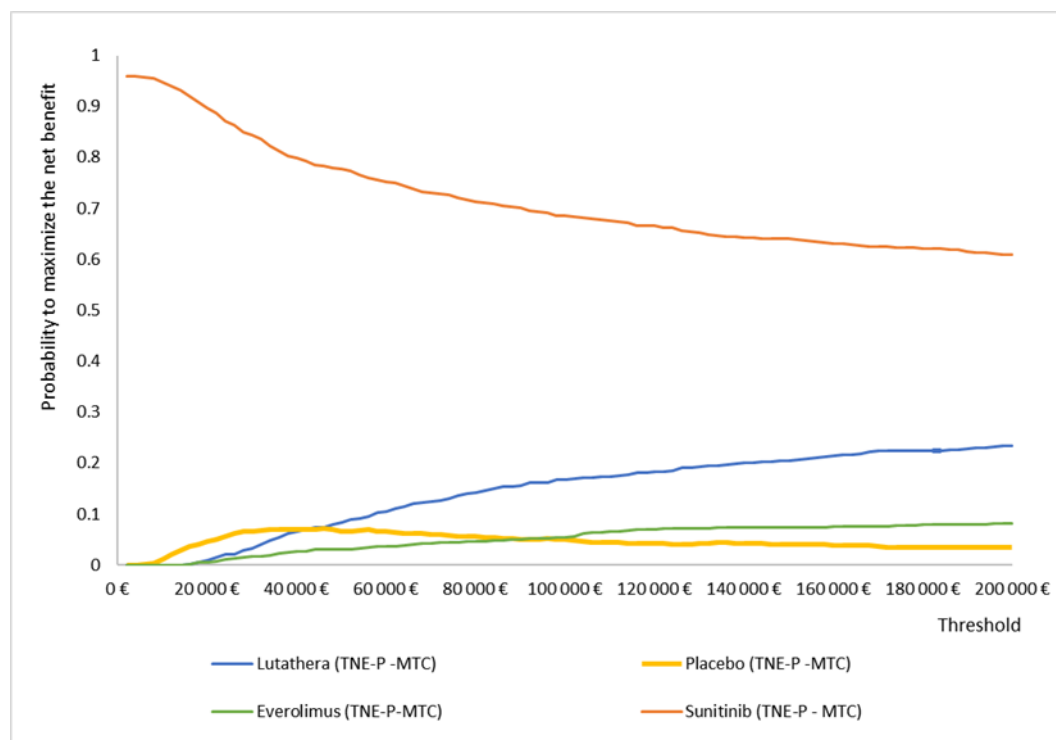
Analyse de sensibilité déterministe

Les analyses de sensibilité déterministes ont toutes présentées un résultat faiblement dominé par sunitinib pour les bornes inférieures et supérieures.

Analyses de sensibilité probabilistes

Sunitinib est le traitement le plus probable de maximiser le bénéfice net quelle que soit la disposition à payer envisagée. La probabilité que ^{177}Lu -DOTA-octreotate soit strictement dominé est de 17%.

Figure 15. Courbe d'acceptabilité analyse exploratoire TNE-P (source : rapport technique de l'industriel).



5.7.5 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse de référence présentée montre que le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est sur la frontière d'efficience et qu'il s'agit de l'alternative la plus efficace et la plus couteuse.

Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est associé à un RDCR de 59 769€ *versus* évérolimus son comparateur sur la frontière d'efficience. Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate apporte un gain de presque 15% en termes de QALY par rapport à la stratégie actuellement la plus efficace. En termes de coûts, le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est associé à des coûts plus élevés que ses comparateurs, du fait à la fois des coûts d'acquisition et des coûts associés à l'administration d'un radioélément nécessitant des précautions particulières (administration, transports, suivi). Les coûts liés aux EI sont également plus élevés du fait de sa toxicité hématologique notamment.

Pour l'industriel, les analyses en scénarios montrent que ce résultat est robuste au choix de l'horizon temporel, des valeurs d'utilités, aux hypothèses sur les traitements symptomatiques et celles sur les événements indésirables ainsi qu'à la prise en compte de la mortalité compétitive. Dans ces analyses, le RDCR varie entre 57 120€/QALY et 72 253€/QALY.

L'industriel souligne que le choix de ne pas appliquer de ligne supplémentaire de traitement anti-tumoral est conservateur. En effet, lorsque tous les patients reçoivent de l'octréotide (30mg) comme dernière option thérapeutique dans l'état post-progression, le RDCR diminue à 23 305€ (-61%).

Les analyses de sensibilité déterministes montrent que le résultat est sensible à l'estimation de l'effet traitement du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate pour la survie globale et la survie sans progression et aux taux d'arrêt d'évérolimus. Ceci est expliqué par la forte incertitude qui entoure ces paramètres. L'industriel rappelle que, dans l'étude NETTER-1, la médiane de survie globale n'était pas atteinte et, qu'en raison des limites de la méthodologie de la MAR, les HR obtenus sont à interpréter avec précautions. Il souligne que la comparaison indirecte avec l'évérolimus a été faite de façon très conservatrice puisque l'hypothèse d'égalité d'effet entre l'octréotide 30mg et 60mg est en défaveur de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate.

L'analyse probabiliste montre que le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate a une probabilité d'être efficient supérieure à celle d'évérolimus pour un seuil supérieur à 60 000€/QALY et à l'octréotide 60mg pour un seuil supérieur à 40 000€/QALY dans la population de l'essai NETTER-1 (TNE de l'intestin moyen).

Les analyses conduites dans les autres sous-populations reposent sur des hypothèses de transposabilité de l'effet traitement de la population TNE de l'intestin moyen vers les populations TNE-GI et TNE-P. Elles sont donc exploratoires. L'hypothèse de transposabilité de l'effet traitement d'une population à une autre est discutable en termes méthodologique compte tenu de l'hétérogénéité des populations. Cependant, dans l'étude ERASMUS, il est observé que les résultats obtenus avec le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate sont meilleurs chez les patients TNE-GI et TNE-P par rapport aux patients TNE de l'intestin moyen.

5.7.6 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats sont présentés de manière claire et adaptée.

Selon l'analyse de référence, le RDCR du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate *versus* évérolimus est estimé à 46 776 €/année de vie gagnée et 59 769 €/QALY sur un horizon temporel vie entière (20 ans), dans le traitement des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen.

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

Les analyses de sensibilités paramétriques (déterministes et probabilistes) proposées par l'industriel montrent, au regard des diagrammes de Tornado et des nuages de points, une incertitude très importante. La prise en compte des intervalles de confiance sur l'estimation des HR modifient les conclusions. Les résultats de l'analyse probabiliste montrent que le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est strictement dominé dans 2% des simulations (vraisemblablement versus évérolimus et non en multi options).

L'incertitude provient principalement des données concernant l'effet traitement :

- l'essai NETTER-1 n'a pas permis de montrer un gain de survie globale statistiquement significatif avec le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate ;
- la méta-analyse n'a pas permis d'avoir des résultats significatifs. Les intervalles de confiance sont très larges et ils intègrent tous le 1.

La robustesse des résultats issus de la méta-analyse est très faible. Considérant les données disponibles, la faisabilité même de cette méta-analyse est discutable (notamment en termes d'hétérogénéité de doses des traitements prévues dans les différents protocoles d'essais et des populations incluses). Il est noté que le seul test qui a pu être fait sur la cohérence du réseau n'a pas été concluant (incohérence du réseau).

Cette incertitude se traduit également dans les courbes d'acceptabilité. En effet, il n'y a pas de séparation nette des courbes d'évérolimus et du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate qui sont très proches et évoluent de la même manière au-delà de 60 000€/QALY environ. Un nuage de points multi options aurait été utile pour discuter l'incertitude.

L'exclusion d'évérolimus, et donc le non recours à la MAR, se traduit par un RDCR de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate versus octréotide 60 mg plus faible qu'en analyse de référence (42 106€/QALY). Néanmoins, les analyses de sensibilité déterministes sur l'intervalle de confiance de l'estimation du HR de la survie globale montre que ce RDCR peut atteindre 150 000€/QALY. Compte tenu de l'absence de démonstration d'un effet de ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate sur la survie globale, son extrapolation génère une incertitude très importante et les résultats sont à prendre avec précaution. Le maintien de l'effet traitement sur la survie globale observée dans les essais, sans démonstration d'une différence significative, pourrait être plus favorable au produit évalué qu'à ses comparateurs compte tenu des analyses réalisées.

Les analyses de sensibilité en scénario confirment l'importance de l'extrapolation des données de survie globale et sans progression (horizon temporel, choix de la distribution). Si les choix retenus en analyse de référence sont justifiés par l'industriel et, dans la plupart des cas conservateurs (par exemple, non prise en compte des lignes de traitements ultérieures), d'autres paramètres que ceux relatifs à l'extrapolation de la survie pourraient affecter la transposabilité des résultats en vie réelle. La restriction de l'intégration des EI de grade 3-4 est notamment favorable au produit évalué. L'analyse les incluant montre une augmentation du RDCR de 208%. Cette analyse est un scénario extrême, les EI de grade 1-2 étant considérés comme ayant un impact similaire en termes de coût et de perte d'utilité que ceux de grade 3-4. Les effets indésirables de grade 1-2, selon leur nature et leur durée, pourrait néanmoins avoir un impact sur la qualité de vie des patients qui n'est pas pris en compte.

La capacité de l'évaluation médico-économique à répondre à son objectif, qui est de documenter l'efficience de l'introduction du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate dans la prise en charge des patients atteints de TNE-GEP est par ailleurs très limitée par les données disponibles. Seules des analyses exploratoires ont pu être proposées sur les populations des patients atteints de TNE-GI et TNE-P. Dans ces analyses, les intervalles de confiance concernant l'effet du traitement sont également très larges et incluent systématiquement la valeur 1. Le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate est sur la frontière d'efficience seulement pour les patients TNE-GI et il est dominé dans 21% des cas. Ces analyses, moins favorables au produit que l'analyse de référence, ont tendance à confirmer la forte incertitude quant à l'efficience du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate dans l'ensemble de l'indication.

► Conclusion

La portée de la conclusion est nécessairement limitée à la population d'analyse pour laquelle l'évaluation a été réalisée : les patients adultes atteints d'une TNE de l'intestin moyen.

Les résultats des analyses exploratoires sont extrêmement fragiles compte tenu des hypothèses qui les sous-tendent. Elles confortent seulement l'impossibilité de s'assurer que le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate soit bien sur la frontière d'efficience dans les différentes populations tout en n'excluant pas qu'il pourrait l'être dans certaine et pas dans d'autres (cf. ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate dominé pour les TNE-P).

Pour la population TNE de l'intestin moyen (analyse de référence), la transposabilité du RDCR en vie réelle est faible eut égard à l'incertitude majeure qui entoure les résultats, en particulier sur la survie globale. Compte tenu des données disponibles, les intervalles de confiance sur l'efficacité relative des traitements sont très larges et incluent la valeur 1. L'exclusion des données issues de la MAR montre que le RDCR varie entre 22 000€ et 150 000€/QALY en tenant compte de l'intervalle de confiance associé à l'estimation du HR de la survie globale. L'incertitude autour de la valeur centrale du RDCR reste donc importante même en excluant un des comparateurs. La disposition à payer pour avoir une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate versus octréotide 60 mg seul est d'environ 70 000€/QALY.

Le graphique des courbes d'acceptabilité confirme que les données disponibles ne permettent pas de départager clairement l'évérolimus et le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate en termes d'efficience. La probabilité de maximiser le bénéfice net est de 50% pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate à partir d'une disposition à payer 60 000€/QALY dans la population TNE de l'intestin moyen.

Cette analyse présentant une forte incertitude porte sur 66% de la population de l'indication. Les analyses exploratoires conduites en sous population ont tendance à confirmer la forte incertitude quant à l'efficience du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate dans l'indication.

Les analyses réalisées ne permettent pas de documenter l'efficience du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate dans le traitement des TNE-GEP dans leur ensemble ni des TNE de l'intestin moyen considérant l'incertitude majeure qui entoure les résultats.

6. Annexe 4 – Analyse critique de la méta-analyse en réseau

Revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre pour identifier les essais pertinents.

Des critères de sélection ont été définis *a priori* en termes de population, d'interventions, de critères d'évaluation et de design d'étude. Ont été recherchés, les essais contrôlés randomisés conduits dans la population de patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro pancréatiques (TNE GEP) non résécables.

La sélection a porté sur les études publiées de 1985 jusqu'en janvier 2016 (dernière mise à jour 20/09/17). Les bases de données interrogées ont été : MEDLINE (OvidSP), MEDLINE In-Process Citations & Daily Update (OvidSP), Embase (OvidSP), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley), NIH Clinicaltrials.gov and WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)) were supplemented by hand searching of reference lists.

La sélection des essais a été faite par deux évaluateurs avec discussion en cas de désaccord. Une première sélection a été faite sur la base des résumés (152 retenus pour une analyse complète de la citation sur 3609 identifiés), conduisant à l'analyse des articles pour déterminer leur pertinence au regard des critères PICOS³. Après analyse, 45 citations se référant à 27 essais ont été pré sectionnés.

Analyse critique

La revue systématique répond aux recommandations méthodologiques en vigueur.

Extraction des données

Un évaluateur a travaillé sur les tables d'extraction des données lesquelles ont été ensuite soumises à une équipe suivant un processus itératif.

Une validation interne indépendante des données extraites a été faite. Les tables d'extraction de données complètes montrant toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées sont fournies. Une « mixed traitement comparaison » (MTC) a été mise en œuvre.

Parmi les 27 essais présélectionnés, les essais n'incluant pas de bras comparateur ont été exclus. Sur les 27 essais, l'analyse de la possibilité d'intégration au réseau a concerné en définitive 10 essais.

Les critères analysés sont la survie globale et la survie sans progression. Six scénarios de sélections pour ces 10 essais ont été présentés :

- Deux scénarios comparant les données SSP TNE-GI
- Un scénario comparant les données SG TNE-GI
- Deux scénarios comparant les données SSP TNE-P
- Un scénario comparant les données SG TEN-P.

Seuls les scénarios retenus sont présentés dans la suite.

³ PICOS : Population, Intervention, Compareurs, critères de résultat (Outcomes), protocole de l'essai (Study design).

Analyse critique

Le processus d'extraction des données et de sélection des essais est décrit.

La méthodologie est conforme aux attentes.

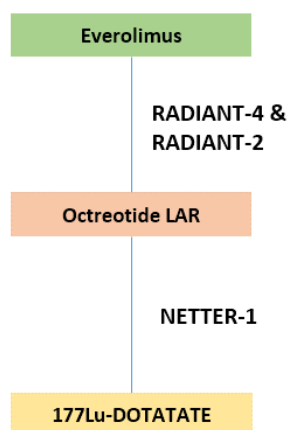
Constitution du réseau

Dans les scénarios retenus, deux études ont été exclues en raison de l'hétérogénéité des populations considérées. Les essais portant sur la chimiothérapie n'ont pas été inclus car il n'était pas possible de les relier aux réseaux.

Au final, 5 essais ont été utilisés pour construire 2 réseaux distincts selon la localisation des tumeurs (gastro intestinale ou pancréatiques).

Le réseau, sur lequel repose l'analyse de référence et l'analyse exploratoire sur la population TNE-GI, intègre 3 stratégies (cf. **Figure 16**) et il est constitué de 3 essais.

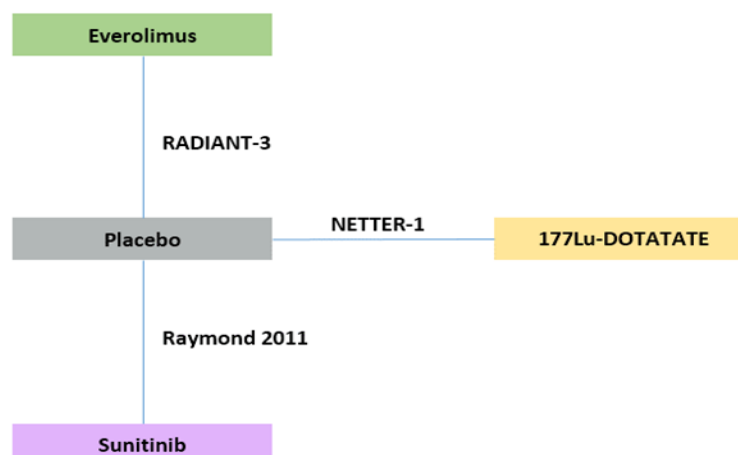
Figure 16. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).



Les hypothèses soutenant l'analyse ont les suivantes :

- Le placebo dans RADIANT-4 est comparable à l'octréotide dans NETTER-1 et RADIANT-2
- Les patients SSR positifs et négatifs répondent de la même manière au traitement
- Les patients ayant une TNE fonctionnelle et non fonctionnelle réagissent de la même manière au traitement
- Les patients naïfs et déjà traités répondent de la même manière au traitement
- Les sous-groupes des TNE-GI (intestin moyen, colorectal, GI-NET) répondent de la même manière au traitement.

Figure 17. Réseau de la méta-analyse en réseau des TNE-GI (source : rapport technique de l'industriel).



Les hypothèses soutenant l'analyse ont les suivantes :

- L'octréotide est équivalent au placebo
- Les patients atteints de TNE de l'intestin moyen dans l'essai NETTER-1 sont les mêmes que les patients atteints de TNE-P
- Les patients SSR positifs et négatifs répondent de la même manière au traitement
- Les patients ayant une TNE fonctionnelle et non fonctionnelle réagissent de la même manière au traitement
- Les patients naïfs et déjà traités répondent de la même manière au traitement
- Les patients TNE-GI répondent de la même façon que les TNE-P.

Analyse critique

Le réseau est très pauvre ; la grande majorité des comparaisons deux-à-deux reposent sur un seul essai.

Compte tenu du faible nombre d'études identifiées, il convient de noter que tous les scénarios sont fondés sur un certain nombre d'hypothèses et doivent être interprétés avec prudence.

Exploration des sources d'hétérogénéité et d'incohérence

Les auteurs discutent les sources d'hétérogénéité entre les essais, c'est-à-dire la distribution dans les différents essais des facteurs susceptibles de modifier l'effet traitement. L'hétérogénéité dans les populations de patients de chaque essai clinique inclus et les traitements reçus questionne la faisabilité même de la méta-analyse.

- Traitements : évérolimus était associé à l'octréotide dans RADIANT 2 et sans agent concomitant dans RADIANT 4 ; les doses d'octréotide diffèrent selon les essais (30 mg dans RADIANT 2 versus 60 mg dans NETTER 1). Par ailleurs, tous les comparateurs n'ont pas pu être connectés au réseau.
- Population : les résultats ne sont pas présentés par sous-type de TNE dans les essais RADIANT et l'essai NETTER 1 inclus seulement des patients atteints de TNE de l'intestin

moyen. Aucune donnée comparative n'est disponible pour le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate dans la population TNE-P.

La méta-analyse a été réalisée en dépit de ces limites, ses résultats reposent sur des hypothèses fortes et sont donc à interpréter avec précautions.

La convergence et l'absence d'autocorrélation ont été évaluées de manière graphique. L'hétérogénéité a été vérifiée en utilisant la statistique I². Les deux réseaux finaux n'ayant plus de boucle (comparaison deux à deux impliquant un effet direct et un effet indirect), l'hypothèse de consistance n'est pas applicable.

L'analyse de la cohérence nécessitant des boucles fermées, elle n'a pu être réalisée que sur le scénario incluant des études portant sur des populations naïves de traitement dans les TNE-GI. Les tests de cohérence n'ont pas été concluants. Cela suggère que les hypothèses sous-jacentes d'homogénéité suffisante sont trop fortes pour que les résultats de la MTC soient crédibles.

Analyse critique

Les différentes sources d'hétérogénéité identifiées entre les essais sont importantes. Des précisions manquent concernant la description des traitements inclus dans les essais et les arguments permettant de les considérer comme équivalents.

La faisabilité même de la méta-analyse pose question et dans tous les cas la cohérence des réseaux n'est pas établie. Le faible nombre d'essais et le nombre insuffisant de boucles fermées ne permettent pas d'analyser la cohérence du réseau défini pour l'analyse de référence, et n'auraient pas permis de gérer l'hétérogénéité observée.

Si les hypothèses proposées pour contourner le problème de l'hétérogénéité ne semblent pas a priori favorable au ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate, il est très difficile de savoir quels biais elles peuvent générer sur les estimations des effets traitements.

Méthode et analyse

Une méta-analyse bayésienne a été conduite pour comparer de manière indirecte les effets des traitements des interventions du réseau. De façon à intégrer une variabilité inter-étude, un modèle à effet aléatoire a été retenu.

Les distributions a posteriori du ln(HR) ont été calculées à partir de 50,000 simulations et un burn-in de 10,000 simulations pour 4 chaînes MCMC (Markov Chain Monte Carlo). Des distributions non informatives ont été utilisées pour l'effet traitement.

Les résultats de la méta-analyse en réseau sont présentés sous forme de HR avec leur intervalle de crédibilité à 95% et la p-value bayésienne.

Le modèle de distribution de Poisson à effets aléatoires tient compte de la variabilité entre essais et reflète plus précisément l'incertitude inhérente au modèle. Il repose sur l'hypothèse des HR constants dans le temps qui se base sur l'hypothèse des risques proportionnels.

L'analyse suppose également que les populations de patients et les autres caractéristiques de l'essai sont suffisamment homogènes pour justifier les effets relatifs du traitement.

Analyse critique

L'approche retenue est clairement présentée. En revanche, les différentes approches qui auraient pu être mises en œuvre et leur impact éventuel ne sont pas discutés.

S'il est évident que les populations des essais sont différentes selon la localisation des tumeurs, l'hétérogénéité des patients des essais inclus dans la MAR pour chaque population d'analyse n'est pas suffisamment discutée (ex. part des patients ayant une tumeur de même localisation et correspondant à la population analysée, âge des patients, stade de la maladie, etc.).

L'hypothèse selon laquelle les populations de patients et les autres caractéristiques de l'essai sont suffisamment homogènes pour justifier les effets relatifs du traitement n'est pas démontrée.

Résultats de la méta-analyse sur la SG et la SSP

Le résultat des six scénarios MTC ne montre aucune différence significative entre les interventions. Cependant, le résultat montre que le ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate avait la plus forte probabilité d'être le meilleur dans tous les scénarios. Compte tenu de l'absence de signification statistique entre les taux de survie, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Tableau 29. Résultats des scénarios testés (source : rapport technique de l'industriel).

Scenario	Interventions						Result of MTC
	Everolimus	Lanreotide	Octreotide LAR	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Placebo	Sunitinib	
GI-NET PFS scenario 1	3	2	4	1	5		No significant difference
GI-NET PFS scenario 2	2		3	1			No significant difference
GI-NET OS scenario 1	2		3	1			No significant difference
P-NET PFS scenario 1	2	4		1	5	3	No significant difference
P-NET PFS scenario 2	2			1	4	3	No significant difference
P-NET OS scenario 1	3			1	4	2	No significant difference

► Résultats de la MAR finale

Dans la population TNE-GI, les HR de la SG et de la SSP par rapport à l'ensemble des comparateurs est en faveur du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Dans la population TNE-P, les HR de la SSP sont en faveur du ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate et en faveur du sunitinib pour la SG sans que les différences soient significatives.

Tableau 30. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale (source : rapport technique de l'industriel).

Intervention	Survie Sans progression			Survie globale		
	HR (95% CrI)	Probabilité*	Rang	HR (95% CrI)	Probabilité*	Rang
TNE-GI						
Lutathera®	0.21 (0.02 – 2.68)	78%	1	0.54 (0.03 – 6.85)	58%	1
Afinitor®	0.56 (0.05 – 6.97)	20%	2	0.64 (0.05 – 8.26)	35%	2
Sandostatine® LP	1 (Référence)	2%	3	1 (Référence)	7%	3
TNE-P						
Lutathera®	0.21 (0.02 – 2.54)	58%	1	0.53 (0.04 – 6.86)	34%	2
Afinitor®	0.35 (0.03 – 4.29)	23%	2	1.06 (0.08 – 12.87)	12%	3
Sutent®	0.42 (0.03 – 5.33)	18%	3	0.41 (0.03 – 5.62)	52%	1
Placebo	1 (Référence)	1%	4	1 (Référence)	3%	4

* Probabilité d'être le meilleur traitement parmi les trois traitements.

► Analyses de sensibilité

Dans l'annexe fournie par l'industriel, différents addendum sont présentés :

- Résultats de la MAR issus de la faisabilité pour la SSP
- MTC fondée sur les résultats de NETTER-1 avec le cut-off 2015
- Résultat en excluant RADIANT 2.

Analyse critique

Les résultats rapportés ne sont pas significatifs et présentent d'important intervalle de confiance. Aucune conclusion robuste ne peut être dégagée à partir de ces résultats.

Les valeurs centrales devront être considérés avec énormément de précautions sachant que les études incluses présentent des différences quant aux traitements pris en compte et à la population d'analyse d'une part et que les intervalles de confiance incluent systématiquement la valeur 1.

Les choix testés en analyse de sensibilité ne sont pas discutés et ne permettent aucune conclusion claire en termes d'incertitude de la méta-analyse produite et des résultats qui en découlent.

7. Annexe 5 – 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 dans le modèle d'efficacité, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant. Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ent) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Analyse de référence

Les demandes de modification de l'analyse de référence sont résumées dans le tableau ci-dessous. La prise en compte des modifications est à adapter en fonction des réponses et justifications apportées aux questions auxquelles elles se réfèrent.

Analyse de référence actuelle	Analyse de référence proposée	Question
Fonction Weibull pour l'extrapolation de l'ensemble des courbes de survie	Choix de la fonction paramétrique pour l'extrapolation des données cliniques à ajuster	14
Application d'un risque relatif d'EI pour estimer la fréquence incluant la récurrence pour les comparateurs lorsque non disponible	Application des fréquences d'EI telles que rapportées dans les essais retenus pour les comparateurs, y compris lorsque l'information sur la récurrence est non disponible (pas de HR)	18
	Ajustement des sources sur les valeurs de désutilité liées aux EI	27 ; 28
Pas de désutilité liée au mode d'administration	Application d'une désutilité liée à l'administration IV	29
Coûts de transports identiques pour consultation et hospitalisation	Ajustement de l'application des coûts de transports en fonction de l'évènement (consultation, hospitalisation, EI)	39
Pas de coût de consultation pour le suivi de la maladie	Application d'un coût de consultation pour le suivi de la maladie	40.b)
Prise en compte des coûts de gestion de certains EI dans le coût d'administration de Lutathera®	Ajustement des coûts des EI liés à Lutathera® en fonction de la durée/temporalité de l'EI	41

Population d'analyse

1. Pouvez-vous préciser les pourcentages de la population de l'indication que représentent les différentes populations d'analyse (en analyse de principale : TNE de l'intestin moyen, et en analyses exploratoires TNE-GI et TNE-P) en précisant l'articulation (sous-ensembles mutuellement exclusifs ou non) entre ces différentes populations ?

Stratégie de prise en charge et comparateurs

2. Pouvez-vous préciser davantage la distinction entre les traitements symptomatiques et les traitements actifs ?

Explication de la question : Il est attendu que soit précisé si les patients reçoivent les deux types de traitements (symptomatiques et actifs) simultanément en vie réelle, et que les options identifiées comparées et in fine modélisées soient classées selon qu'elles relèvent de l'une ou de l'autre de ces catégories.

3. Pouvez-vous discuter :

- a) La répartition attendue de l'administration de Lutathera® en monothérapie ou en association à l'octréotide ?
- b) La possibilité de distinguer ces deux cas de figure dans le dossier déposé ?
- c) L'impact de l'hypothèse implicite d'équivalence entre la monothérapie et l'association (Lutathera® + octréotide) sur l'ensemble des résultats du modèle (efficacité, tolérance, qualité de vie et coûts) ?

4. Compte tenu de l'importance du nombre de patients présentant des métastases hépatiques et des recommandations de prise en charge, pouvez-vous préciser davantage le rationnel qui sous-tend la non prise en compte : de la chimioembolisation ou de la transplantation? Il est attendu que soit précisé plus clairement quelle est la part des patients recevant ces traitements qui reçoivent également un traitement systémique ?

5. Pouvez-vous présenter les parts de marché/ prescriptions actuelles de l'ensemble des options recommandées dans l'indication évaluée en analyse principale ainsi que pour les deux analyses exploratoires (en indiquant clairement la part que représente les comparateurs retenus par rapport à l'ensemble des options utilisées en France) ?

Explication de la question : Il est attendu que soit documentées les parts de marché pour l'ensemble des comparateurs potentiels qu'ils soient ou non modélisés (ex. la chimiothérapie, les thérapies ciblées, l'octréotide 60 mg...).

Population simulée

6. Pouvez-vous apporter des éléments d'informations permettant de soutenir la représentativité des patients de NETTER-1 (population simulée) par rapport aux patients à traiter en France (population d'analyse) ?

Explication de la question : La cohérence avec les données de registres français, le nombre de patients français inclus dans l'essai, ainsi que tout autre élément permettant d'assurer la transposabilité des résultats de l'analyse dans la pratique courante française doivent être discutés et documentés.

7. Pouvez-vous présenter des arguments permettant de soutenir que les données de l'essai NETTER-1 sont transposables à l'ensemble des patients atteints d'une TNE-GI et que les patients atteints d'un TNE-P dans l'essai ERASMUS sont représentatifs de la population de patients atteints de TNE-DP ?

Modélisation des données issues des essais cliniques

8. Concernant la survie globale et sa modélisation, pouvez-vous :

- a) **discuter de la maturité des données de survie globale pour Lutathera® dans l'essai NETTER-1 ?**
- b) **inclure une analyse en scénario conservatrice testant l'absence de gain de survie globale (HR de 1) après la durée de l'essai clinique en l'absence de résultats significatifs ?**
- c) **expliquer le nombre de sujets à risque présentés à la figure 3 du rapport technique (médiane de survie non atteinte et plus de patients à risque) ?**

9. Pouvez-vous confirmer que les résultats pris en compte de l'essai NETTER-1 sont bien ceux obtenus à la date du 30 juin et préciser quelle est la durée du suivi médian pour les patients de chaque bras de l'essai à la date à laquelle a été faite l'analyse des données intégrées dans le modèle ?

10. Pouvez-vous préciser si le placebo intègre un traitement symptomatique ou non dans les essais retenus dans la méta-analyse en réseau (MAR) pour les TNE-P ?

11. Pouvez-vous discuter plus précisément l'hétérogénéité des patients des essais inclus dans la MAR pour chaque population d'analyse ?

12. Pouvez-vous expliciter les choix de modélisation concernant la prise en charge des patients en post-progression ?

Explication de la question : Il est attendu que soient précisées, justifiées et testées les hypothèses sur les traitements reçus suite à la progression : l'inclusion ou non de ces derniers, la part des patients dans l'état pré-progression qui est traitée (versus non traitée), la répartition des traitements actifs et symptomatiques ultérieurs reçus. Ces choix de modélisation doivent être discutés et confrontés aux données disponibles.

13. Pouvez-vous préciser si les extrapolations des courbes de survie partent bien du point de suivi maximum de l'essai NETTER-1 et tester en analyse de sensibilité la prise en compte dès le 1^{er} cycle de modélisation des modèles paramétriques de survie sélectionnées (au lieu des courbes de Kaplan-Meier) ?

14. Pouvez-vous davantage justifier votre choix des fonctions d'ajustements par rapport aux critères AIB/BIC notamment pour les points suivants :

- Sur la population de l'analyse de référence, pourquoi ne pas avoir retenu pour la SSP les fonctions log-normal (et log-logistique en analyse de sensibilité) ;
- Sur la population TNE-GI, pourquoi ne pas avoir testé en analyse de sensibilité la fonction log-normal pour la SSP et la fonction log-logistique pour la SG ;
- Sur la population TNE-P, pourquoi ne pas avoir retenu la fonction log-normal ni testé la fonction log-logistique pour la SSP et la SG ?

Tableau : Récapitulatif des modèles paramétriques pertinents à retenir selon les critères AIC/BIC – sauf justification.

Population d'analyse		Analyse de référence	Analyse de sensibilité
TNE de l'intestin moyen	SSP	Log-normal (à justifier)	Log-logistique (à tester)
	SG	<i>Weibull</i>	Log-logistique (à tester)
TNE-GI	SSP	<i>Weibull</i>	Log-normal (à tester)
	SG	<i>Weibull</i>	Log-logistique (à tester)
TNE-P	SSP	Log-normal (à justifier)	Log-logistique (à tester)
	SG	Log-normal (à justifier)	Log-logistique (à tester)

Il est attendu que l'ensemble des fonctions d'ajustement mentionnées soient, a minima, testées en analyse de sensibilité. En l'absence de justification/validation, et en particulier si ces choix sont plus conservateurs, ils doivent être retenus en analyse de référence.

15. Pouvez-vous discuter davantage de l'impact attendu du manque de robustesse de la MAR sur les résultats de l'analyse de référence ?
16. Pouvez-vous argumenter davantage le fait que la MAR est attendue être conservatrice en raison des différences dans les traitements reçus dans les essais inclus (notamment, l'octréotide double ou simple dose d'une part, et avec de l'octréotide en association ou non d'autre part) ?

Événements intercurrents

17. Pouvez-vous discuter et tester la représentativité de la modélisation des événements indésirables (EI) au regard de l'ensemble des données disponibles ?

Explication de la question : Il est attendu que soient proposés :

- a) Un tableau récapitulatif du nombre d'EI observés dans les essais (tous grades d'une part, et grades 3 et plus d'autre part) et ceux finalement retenus/ modélisés, et ce pour chacun des traitements comparés.
- b) Des analyses de sensibilité complémentaires en introduisant :
 - les données d'ERASMUS pour documenter la survenue des EI sous Lutathera® ;
 - les EI de grade 1-2 dont la fréquence est > 5% dans au moins un des bras. Concernant cette dernière analyse, si ces EI peuvent avoir des coûts faibles, ils peuvent avoir un impact sur la qualité de vie.

18. Quels arguments cliniques permettent de soutenir le choix d'estimer la récurrence des EI de différents traitements par rapport au risque relatif observé dans NETTER-1 pour un autre traitement ? En l'absence de justification, il est attendu que soit appliquée la fréquence telle que rapportée dans les essais pour les EI des comparateurs retenus.
19. Pouvez-vous fournir un tableau précisant exactement quels sont les EI, leur fréquence et les sources retenus pour la modélisation ?

Explication de la question : Le tableau 43 p. 73 ne fait pas clairement apparaître les choix retenus dans la modélisation (par exemple, quelle est la source retenue pour documenter le taux d'EI dans le modèle

pour évérolimus : RADIANT 3 ou RADIANT 4 et pourquoi, ou encore le fait que certains EI sont présentés dans ce tableau mais sans être associé à un coût documenté).

20. Pouvez-vous confirmer et discuter le fait que dans l'analyse exploratoire sur les TNE-GI les taux d'EI par cycle appliqués au traitement par de l'octréotide à 30 mg sont issus de NETTER-1 ou l'exposition au traitement était doublée (60 mg)?

21. Pouvez-vous discuter et tester le choix de prendre en compte des arrêts de traitement pour Lutathera® et évérolimus et pas pour les autres comparateurs ?

Explication de la question : Le choix de prendre la durée de traitement observée dans l'essai pour Lutathera® est plus proche des données disponibles mais pourraient être favorable au produit dans la mesure où la même règle n'a pas été appliquée pour toutes les options comparées, notamment pour le sunitinib ou l'octréotide 60 mg. Une analyse de sensibilité en scénario sans prise en compte des arrêts de traitement (cycle complet pour Lutathera®) serait utile pour discuter l'impact éventuel de ce choix (ce choix a été testé pour évérolimus seulement).

Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

22. Pouvez-vous apporter des précisions supplémentaires concernant les données de qualité de vie recueillies ? Merci d'indiquer clairement le nombre de questionnaires utilisés pour documenter l'utilité pour chaque état de santé (y compris par rapport au nombre de questionnaires total attendu et discuter la représentativité des questionnaires recueillis si une différence importante est observée).

Explication de la question : Des précisions concernant le taux de remplissage du questionnaire à l'initiation et à toutes les dates d'évaluation, et pour les différents sous-groupes (par bras de traitement, avant progression et post-progression) par rapport à la taille de l'échantillon concerné aux différents temps sont attendues. Lorsque le taux de remplissage était faible par rapport aux répondants potentiels, des informations complémentaires sur le profil des patients ayant répondu aux questionnaires sont attendues ainsi qu'une explication concernant les éventuels ajustements réalisés sur les données manquantes.

23. Pouvez-vous préciser quel algorithme a été utilisé pour transformer les données de qualité de vie issue de l'essai ERASMUS en données d'utilité et si cet algorithme a été validé ?

24. Pouvez-vous discuter l'impact potentiel de l'application des scores d'utilité obtenus via une population de patients TNE-GI à la population de patients TNE de l'intestin moyen ?

25. Pouvez-vous confirmer que le calcul des désutilités ne sous-estime pas la valeur des EI en pondérant deux fois les valeurs de désutilités ?

Explication de la question : le calcul des désutilités présenté donne une valeur de désutilité journalière alors que l'utilité des états de santé est présentée avant ajustement sur la durée des cycles. La façon dont les désutilités sont implémentés étant peu décrite, il convient d'explicitier que les désutilités ne sont pas à nouveau pondérée par la durée une fois appliquée au cycle.

26. Pouvez-vous fournir des éléments d'informations concernant les 4 références utilisées pour documenter la désutilité liée aux EI (population d'analyse, localisation cancéreuse, traitement reçu,

méthode de recueil) et justifier en quoi ces sources sont les plus pertinentes pour cette évaluation ?

27. Pourquoi ne pas avoir pris la désutilité de Nafees et al. pour l'ensemble des EI pouvant être documentés par cette publication (ex. stomatites (0,44) ou infections (0))?
28. Pourquoi ne pas avoir appliquée la même désutilité que la fatigue (-0,20 au lieu de -0,11 comme la thrombocytopénie) quand il est mentionné que l'hypothèse en l'absence de donnée est la similarité avec la désutilité la plus haute ?
29. Pouvez-vous appliquer un décrement d'utilité lié au mode d'administration du Lutathera®, a minima en IV et si possible spécifiquement à la séance de radiothérapie interne vectorisée (et éventuellement pour l'administration de l'ocréotide si des données sont disponibles pour valoriser l'injection intramusculaire/sous-cutanée) ?
30. Pouvez-vous préciser si le pourcentage de patients symptomatiques présentant des sécrétions tumorales est valorisé en termes de qualité de vie ?

Explication de la question : la prise en compte des patients symptomatiques a un impact sur les coûts, la question se pose de savoir si cela a également un impact attendu sur la qualité de vie et si cet impact a pu être pris en compte. Si c'est le cas, il est attendu que soit précisé de quelle façon. Et, si ce n'est pas le cas, il est attendu que soit discuté l'impact éventuel que cela pourrait avoir sur les résultats.

31. Pouvez-vous présenter les résultats en termes de résultats de santé en distinguant la part obtenue en pré-progression et en post-progression pour chaque population (exemple de format de tableau proposé ci-dessous) ?

Tableau : Résultats de santé en année de vie/QALY sur la vie entière

	en SSP	en SPP	Total années de vie/QALY
Lutathera®	x(%)	x(%)	
évérolimus	x(%)	x(%)	
ocréotide 60 mg	x(%)	x(%)	

32. Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité, lorsque cela est possible, les données d'utilité issues d'autres sources ?
33. Pouvez-vous préciser la source ayant permis d'estimer le décrement d'utilité lié à la fin de vie présenté dans le modèle Excel ? Sauf justification, une analyse de sensibilité implémentant ce paramètre dans la modélisation est attendue.

Identification, mesure et valorisation des coûts

34. Pouvez-vous préciser et expliciter la source utilisée pour documenter le coût de prise en charge des douleurs musculo-squelettiques et à la perte d'appétit ?
35. Pouvez-vous confirmer que les coûts des soins palliatifs sont bien appliqués une fois au cycle précédant le décès ? Il est attendu que celui-ci soit testé (suppression en analyse de sensibilité).

36. Pouvez-vous expliquer ce qui induit une différence dans le coût d'acquisition du traitement par Lutathera® dans les différentes populations considérées (analyse de référence et exploratoires) ?

37. Pouvez-vous préciser la prise en charge des patients post-progression :

- le coût d'un analogue de la somatostatine jusqu'au décès est-il bien appliqué pour tous les patients comme mentionné dans les hypothèses du modèle ?
- d'autres traitements sont-ils pris en compte, et selon quelle répartition (cf question 12) ?

38. Concernant les traitements concomitants au Lutathera®, pouvez-vous préciser quelle est la répartition des anti-nauséeux appliqués dans le modèle comme traitement d'appoint en indiquant la source utilisée pour estimer la répartition ? Il semble que seul tropisetron soit pris en compte dans les calculs du modèle Excel.

39. Concernant les coûts de transports, pouvez-vous confirmer que le coût de transport (36€/aller-retour) est appliqué à chaque administration de Lutathera®, à chaque administration d'octréotide injectable, à chaque survenue d'EI, ainsi qu'à chacun des examens pris en compte dans le coût de suivi ? Si c'est bien le cas, pouvez-vous justifier qu'une distance moyenne de 23,8 km soit appliqué pour chacun de ces événements ?

Explication de la question : Il ne semble pas évident, excepté pour l'injection de Lutathera® et la gestion hospitalière des EI, qu'une telle distance en moyenne doive être parcourue. Si ce n'est pas le cas, dans la mesure où il est précisé qu'un coût de transport est appliqué à chacun de ces événements, des précisions sur la méthode retenue sont attendues. De façon générale il est attendu que soit précisé le détail des calculs et l'ensemble des sources et hypothèse à chaque étape de calcul, en précisant quand et comment ce coût s'applique dans le modèle.

40. Concernant les coûts de suivi, pouvez-vous :

- a) préciser comment les sources ont été utilisées pour définir les ressources consommées ;
- b) justifier qu'aucune consultation régulière ou hospitalisation liée à la maladie ne soit prise en compte ;
- c) détailler les sources utilisées pour valoriser les coûts (ex. code CCAM).

41. Pouvez-vous justifier davantage le choix d'intégrer les coûts relatifs aux EI au séjour hospitalier lors de l'injection de Lutathera® compte tenu de la durée de certains événements indésirables (cf. tableau 48 p. 108-109 source NETTER 1 : ex. diarrhée 56,5 jours) ? A minima, une analyse de sensibilité est attendue pour tester l'inclusion de ces EI dans les séjours et en l'absence d'éléments de justification suffisants une autre option devrait être retenue en analyse de référence.

42. Pouvez-vous distinguer, parmi les traitements concomitants présentés, ceux qui sont considérés comme des traitements symptomatiques, et donc administrés selon la répartition présentée dans le rapport technique (20% TNE GI et 10% TNE-P), et ceux qui sont administrés à tous les patients selon leur traitement actif reçu ?

Explication de la question : En lien avec la question 2, la distinction dans la modélisation entre traitements symptomatiques et traitements actifs/concomitants n'est pas claire. En particulier, pouvez-vous expliquer pourquoi 0% des patients reçoivent un traitement concomitant sous Lutathera® (modèle Excel RAW DATA colonnes A et B ligne 73) ?

43. En lien avec la question précédente, différents conditionnements de l'otréotide sont présentés avec des coûts différents (Sandostatine LP versus Sandostanine SC), pouvez-vous expliquer comment sont distribués ces produits dans le modèle et le justifier?
44. Pouvez-vous présenter comment se répartissent les coûts totaux par traitement entre les états pré et post progression ?

Validation

45. Pouvez-vous préciser la démarche mise en œuvre pour la validation interne du modèle ?
46. **Il est attendu que soit discuté davantage la validation externe du modèle, en particulier à partir des éléments suivants :**
 - a. les données de vie réelle (registres, etc.) pour valider ou discuter les résultats des bras octréotide et placebo ;
 - b. les données des essais pour valider ou discuter les résultats du modèle ;
 - c. les traces de Markov sont à confronter avec les données épidémiologiques.
47. Pouvez-vous présenter sur un même graphique, respectivement pour la SSP et la SG, les courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai NETTER-1 et les traces de Markov issues de la modélisation sur l'ensemble de la durée de simulation ?

Résultats et analyses de sensibilité

48. **Pouvez-vous présenter les résultats en tenant compte de la dominance généralisée ?** Il semble y avoir une erreur dans la présentation des résultats dans l'analyse TNE-P (Lutathera® est dominé au sens de la dominance généralisée).
49. Pouvez-vous préciser ce qui est testé dans le scénario avec les utilités de l'essai NETTER-1 par bras de traitement (quelles hypothèses pour les autres comparateurs, notamment lorsque l'utilité est estimée par bras séparé) ?
50. Pouvez-vous clarifier le tableau 56 p. 109-110 en expliquant si une analyse est proposée ou non pour les paramètres suivants : coûts des EI, utilités des EI et Utilité PFS/PPS ? Seule la loi est présentée, pas les bornes testées.
51. Pouvez-vous présenter au format proposé ci-dessous les résultats des 10 analyses de sensibilité déterministes ayant le plus d'impact sur les résultats ?

Analyse principale 52 964€/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max

52. Pouvez-vous préciser combien de simulation ont été réalisées pour les analyses de sensibilité probabilistes ?
53. Pouvez-vous préciser comment sont intégrées les données de tolérance dans l'analyse de sensibilité probabiliste ? Si elles ne le sont pas, il attendue que ces dernières soient intégrées.
54. Pouvez-vous préciser le pourcentage de simulations où Lutathera® est dominé dans chacune des analyses (référence et exploratoires) et fournir le nuage de points multi options ?
55. Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le tableau ci-dessous. Lorsque ces analyses se réfèrent à une question précédemment posée, le numéro de la question est reporté dans la colonne de droite.

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée	Questions correspondantes
Taux actualisation à 6%	
Horizon temporel de 5 ans	
Scénario utilisant directement les courbes de survies issues des modèles paramétriques dès le début de la modélisation	Q13
Scénarios avec d'autres fonctions d'ajustement (selon choix en analyse de référence)	Q14
Scénario sur la population TNE-intestin moyen sans recours à la MAR (excluant évérolimus) + analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sur ce scénario	En lien avec Q15
Scénario avec EI estimés à partir d'ERASMUS	Q17
Scénario avec EI grade 1-2	Q17
Scénario avec récurrence des EI pour les comparateurs (cf. non application du HR en analyse de référence)	Q18
Scénario sans prise en compte des arrêts de traitement (cycle de traitement	Q21

complet) pour Lutathera®	
Sans décretement d'utilité lié à l'administration des traitements	Q29
Scénario avec d'autres sources d'utilité	Q32
Scénario avec intégration des coûts des traitements post progression	Q37
Scénario avec tous les coûts liés aux EI en sus du coût d'administration de Lutathera® (selon choix analyse de référence)	Q41
Scénario sans intégration des coûts et utilité lié à la fin de vie	Q33 ; Q35
Scénarios testant simultanément l'ensemble des bornes inférieures puis supérieures des fréquences d'EI, plutôt que les analyses déterministes univariées sur les bornes des EI uns à uns.	
Analyse probabiliste : inclusion des données de tolérance (utilité, coûts, fréquence)	Q53
Scénario sans gain de survie globale (HR=1) au-delà de la durée de l'essai clinique avec Lutathera® par rapport aux comparateurs (compte tenu des données de SG disponibles)	Q8

56. **Pouvez-vous joindre au dossier une version électronique des études mentionnées dans la bibliographie ?**

Bibliographie

- L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :
 - Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 21/11/2017) ;
 - Rapport technique « Lutathera® Rapport technique – Evaluation médico-économique » (version 21/11/2017, actualisée le 16/03/2018) ;
 - Version électronique du modèle économique au format Excel (version 21/11/2017, actualisée le 16/03/2018) ;
 - Réponses aux questions techniques adressées le 09/03/2018.
- Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :
 - Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
 - Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Brabander T et al. ; Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res. 2017 Aug 15;23(16):4617-4624.

Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, Lombard-Bohas C, Poncet G, Ruzsniwski P, Smith D. «Tumeurs neuro-endocrines». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 03-2016, [En ligne] <http://www.tncd.org>.

Cours des Comptes Rapport 2012 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. 2012
Septembre 2012.

Doyle et al., Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer, Lung Cancer (2008) 62, 374-380.

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

HAS. SANDOSTATINE LP, avis de la Commission de la Transparence du 7 septembre 2016.

HAS. AFINITOR, Avis de la Commission de la Transparence du 5 juillet 2017.

HAS. SOMATULINE LP, avis de la Commission de la Transparence du 6 avril 2016.

HAS. SUTENT, avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2011.

Lepage et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population, Gut 2004;53:549–553.

Longworth et al., Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey Health Technology Assessment, vol. 18(9), 2014.

Nafees et al., Health state utilities for non small cell lung cancer, Health and Quality of Life Outcomes 2008, 6:84.

Matza et al. 2013, Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases, Patient Preference and Adherence, open access review.

Raymond et al., Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, N Engl J Med 2011;364:501-13.

Rinke et al., Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival, Neuroendocrinology, 2016.

- Strosberg J, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of (¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135.
- Swinburn P ; et al., Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma, Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 5, 2010, 1091–1096
- Thésaurus national de cancérologie digestive – chapitre 11 – Tumeurs neuroendocrines digestives.
<http://renaten.org/article/510/renaten-reseau-national-de-prise-en-charge-des-tumeurs-neuro-endocrines-malignes-rares-sporadiques-et-hereditaires>
- Tolley et al., Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia, Eur J Health Econ (2013) 14:749–759.
- Turaga et al., Recent Progress in the Understanding, Diagnosis, and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrin Tumors. Ca Cancer J Clin 2011;61:113-132.
- Van der Zwan et al., Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer. 2013 Jul;49(11):2565-78.

~



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