



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

KADCYLA (trastuzumab emtansine)

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+
Roche

Date de validation par la CEESP : 12 mai 2020

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

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1. Sur le contexte	5
1.1.1. Indication du produit	5
1.1.2. Revendications de l'industriel	5
1.1.3. Autres indications et extensions à venir	5
1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	5
1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	6
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	7
1.4. Conclusion de la commission	8
1.5. Données complémentaires	8
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1. Contexte administratif	11
3.2. Contexte clinique	12
3.3. Essais cliniques en cours	13
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	14
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	20
5.1. Objectif de l'étude d'efficience	20
5.2. Choix structurant	20
5.3. Modélisation	21
5.3.1. Population simulée	21
5.3.2. Structure du modèle	23
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	25
5.3.4. Estimation des probabilités de transition d'un état à l'autre	26
5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	32
5.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	32
5.4.1. Sources de données	32
5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	33
5.5. Mesure et valorisation des coûts	34
5.5.1. Coûts pris en compte	34
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	35
5.6. Validation	37
5.7. Résultats présentés par l'industriel	40
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience	40
5.7.2. Résultats de l'analyse de coût	40
5.7.3. Résultats de santé	41
5.8. Analyse de l'incertitude	41
5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	41
5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle	42
5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	42
5.9. Discussion et conclusion	45
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats	45
5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS	46

6. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	48
6.1. Objectif de l'analyse proposée	48
6.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	48
6.3. Méthode et hypothèses	50
6.4. Mesure et valorisation des coûts.....	50
6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	52
6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	53
7. Annexe 6 – Echange avec l'industriel	55
Documents support de l'analyse critique	60
Bibliographie	60

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indication du produit

L'évaluation, présentée par le laboratoire Roche, soutient une demande d'inscription de KADCYLA (trastuzumab emtansine) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne KADCYLA, en monothérapie, dans le traitement adjuvant de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) reçue le 15/11/2019.

L'industriel estime la population cible entre 710 et 1 127 patientes par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 1 726,118 € HT (1 835,799 € PPTTC) pour 100 mg et de 2 761,786 € HT (2 937,274 € PPTTC) pour 160 mg (Journal officiel n°0292 du 17/12/2019).

1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 12 812 €/QALY versus HERCEPTIN (trastuzumab) au prix de [REDACTED] retenu dans la modélisation, sur un horizon temporel de 30 ans ;
- un impact budgétaire cumulé à 5 ans de [REDACTED] d'euros au prix de [REDACTED] retenu dans la modélisation.

Au prix retenu dans les deux analyses, les prévisions de ventes de KADCYLA pour l'ensemble de ses indications sont estimées par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

Aucun impact n'est revendiqué sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patientes.

1.1.3. Autres indications et extensions à venir

KADCYLA est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association (AMM du 15/11/2013). Selon le site clinicaltrials.gov, plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein. Ces études sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication.

1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'analyse médico-économique déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficience de KADCYLA en monothérapie dans le traitement adjuvant de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive (dites non-pCR), au niveau du sein ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base d'un taxane

et d'un traitement anti-HER2, par rapport au traitement utilisé actuellement en pratique courante (HERCEPTIN).

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) portant sur :

- l'incertitude non quantifiable générée par l'estimation des probabilités de transition des patients dans les états métastatiques au regard, d'une part, de l'absence de discussion du niveau de preuve des sources des données mobilisées et, d'autre part, de l'hypothèse d'extrapolation de ces données insuffisamment justifiée et non testée ;
- la justification insuffisante du rejet de la modélisation de la survie sans maladie invasive (iDFS) par morceaux (incertitude non quantifiable) ;
- l'estimation de la proportion de patientes guéries, fondée sur des données de patientes sans distinction de l'état de réponse pathologie complète (pCR) ou non (non-pCR) au traitement néoadjuvant qui génère de l'incertitude puisque les patientes non-pCR de l'indication de KADCYLA sont présentées comme plus à risque de rechute ;
- l'hypothèse selon laquelle les récurrences précoces, avant 18 mois, sont toutes métastatiques, en contradiction avec les données observées dans l'essai ;
- la non-réalisation de certaines analyses de sensibilité.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les estimations produites par l'industriel sur 30 ans, KADCYLA est associé à un RDCR de 12 812 € par QALY gagné (13 737 €/AVG) versus HERCEPTIN. Le traitement par KADCYLA permettrait de gagner 1,5 QALY (1,4 années de vie) pour un coût supplémentaire de 18 764 € par rapport à la stratégie HERCEPTIN.

Le surcoût de KADCYLA est relativement faible en raison de l'impact simulé du produit sur la réduction des progressions à un stade métastatique. Le surcoût moyen par patiente associé à l'acquisition de KADCYLA est estimé à +46 718 € et la réduction des coûts de prise en charge des stades métastatiques est estimée à -28 200 €.

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne souffre pas de limite susceptible d'invalider l'analyse, l'estimation du RDCR de KADCYLA versus HERCEPTIN est associée à une incertitude difficilement quantifiable mais potentiellement élevée en faveur de KADCYLA.

Premièrement, d'après l'analyse de sensibilité probabiliste, il faut accepter une disposition à payer de 22 500 €/QALY, soit un montant supérieur de 80% au RDCR estimé, pour augmenter la probabilité de 50% à 80% que KADCYLA soit efficace. La disposition à payer est de 50 000 €/QALY pour que cette probabilité atteigne 95%, soit près de 3 fois la valeur du RDCR estimé. Cela traduit une incertitude statistique forte autour de la valeur du RDCR.

Les analyses de sensibilité déterministes suggèrent que cette incertitude est principalement expliquée par le poids des stades métastatiques dans l'estimation du RDCR, via l'estimation des probabilités de transition vers et depuis les états métastatiques, ainsi que via l'estimation des variables permettant d'estimer le coût de ces états.

Deuxièmement, l'extrapolation dans le temps des données de survie sans maladie invasive (iDFS) de l'essai clinique KATHERINE, génère une forte incertitude dans la mesure où les données disponibles dans l'essai à 4 ans ne permettent pas de distinguer les différents modèles paramétriques testés. Le choix d'une fonction relève donc principalement d'une discussion sur la crédibilité à long terme des extrapolations du bras HERCEPTIN, pour lequel très peu de données sont disponibles

dans la population d'intérêt. Les analyses de sensibilité fournies par l'industriel indiquent que le choix de la fonction paramétrique appliquée dans le modèle est celui qui conduit au RDCR le plus faible.

L'incertitude liée à l'extrapolation des données d'iDFS est renforcée par le choix d'appliquer une hypothèse de risque non proportionnelle, alors que l'hypothèse d'un risque proportionnel au-delà d'une certaine période n'a pas été clairement rejetée. L'impact de ce choix sur le résultat n'est pas quantifiable.

Troisièmement, l'estimation du RDCR repose sur deux hypothèses, acceptables au regard des arguments présentés par l'industriel, mais dont la quantification reste à ce jour une inconnue, puisqu'il n'existe quasi aucune donnée pour la population non-pCR de l'indication.

- Hypothèse de guérison. Selon cette hypothèse, une proportion croissante dans le temps de patientes ne sont plus à risque de progression à la suite du traitement adjuvant. L'incertitude est générée aussi bien par l'estimation de la proportion de patientes concernées, que par la durée de la période sur laquelle se fait cette décroissance. Pris individuellement, ces éléments font varier le RDCR entre -6% et +23%, mais l'incertitude globale générée par cette hypothèse n'est pas quantifiée.
- Hypothèse de décroissance dans le temps de l'effet traitement. L'incertitude est générée par la vitesse et la magnitude de la décroissance supposée. Le RDCR varie entre -14% et +20% en fonction de la date de début de la décroissance et de la période sur laquelle elle s'étale. Comme pour l'hypothèse précédente, l'incertitude globale générée par cette hypothèse n'est pas quantifiée.

L'incertitude semble favorable à KADCYLA, considérant les choix fondés sur une population moins sévère (extrapolation des données disponibles et estimation de la proportion des patientes guéries), et l'hypothèse des rechutes précoces toutes métastatiques.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de KADCYLA est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes. Le modèle d'impact budgétaire étant fondé sur la modélisation de l'efficience, les réserves sont identiques.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix de ████████ € et de ████████ € pour des flacons de 100mg et 160mg respectivement, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition de KADCYLA dans la nouvelle indication revendiquée est estimé à environ ████████ d'euros cumulés sur 5 ans pour le traitement de ████████ patientes. Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 5 ans de ████████ d'euros dans le scénario avec KADCYLA, contre ████████ dans le scénario où seul HERCEPTIN serait disponible, soit une hausse d'environ 80% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition représente ████████ % du montant de l'impact budgétaire total.

Le montant de l'impact budgétaire total est largement influencé par les dépenses estimées aux stades métastatiques. En effet, l'introduction de KADCYLA à un stade précoce permettrait de réaliser une économie de 24 millions d'euros sur 5 ans sur les traitements des stades métastatiques. Cette économie est générée dans le modèle par la réduction du nombre de patientes en récurrences métastatiques, notamment en récurrence précoce.

Les limites de la modélisation des états métastatiques soulevées dans le modèle d'efficience s'appliquent également à l'analyse d'impact budgétaire, générant une incertitude non quantifiable autour

du montant réellement économisé dans les stades métastatiques via l'introduction de KADCYLA au stade précoce. Si les résultats de l'impact budgétaire devaient être impactés à la hausse, ils seraient plafonnés à l'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition, soit [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans.

1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, et sous les hypothèses retenues par l'industriel, la CEESP estime que le RDCR présenté de 12 812 € par QALY gagné (13 737 €/AVG) versus HERCEPTIN sur un horizon temporel de 30 ans est difficilement interprétable au regard de la marge d'incertitude, par ailleurs non quantifiable, associée à ce résultat. Considérant les choix non conservateurs retenus par l'industriel, l'incertitude est potentiellement favorable à KADCYLA.

KADCYLA a une probabilité de 95% d'être efficace pour une disposition à payer de 50 000 €/QALY. La CEESP observe que KADCYLA est efficace dans cette indication pour une disposition à payer inférieure à celle évaluée à l'occasion de sa primo-évaluation en 2014 dans sa précédente indication.

D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition de KADCYLA dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur 5 ans pour le traitement de [REDACTED] patientes qui recevront KADCYLA. Ces résultats sont incertains et largement influencés par l'hypothèse d'une réduction de la dépense aux stades métastatiques. L'impact budgétaire attendu est plafonné au surcoût associé à l'acquisitions de KADCYLA sur 5 ans, soit [REDACTED] d'euros sur 5 ans.

1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en en vie réelle, visant notamment à documenter :

- l'évolution de l'effet protecteur de KADCYLA dans le temps ;
- la proportion de patientes guéries et l'évolution de cette proportion dans le temps.

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 sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Incertitude non quantifiable sur les probabilités de transitions dans les états métastatiques en raison : - de l'absence de discussion du niveau de preuve des sources des données mobilisées, - de l'extrapolation de ces données, faisant l'hypothèse d'un risque constant de progression ou de décès entre ces états, imposée par le choix du modèle paramétrique, sans justification ou validation clinique suffisante et sans analyse de sensibilité.		+	
Justification insuffisante du rejet de la modélisation de l'iDFS par morceaux. L'incertitude autour de cette hypothèse n'est pas quantifiable.		+	
Estimation de la proportion de patientes guéries fondée sur des données de patientes sans distinction de l'état pCR ou non pCR, alors que les patientes non pCR sont présentées comme plus à risque de rechute.		+	
Hypothèse que les récurrences précoces sont toutes métastatiques : choix non fondé sur les données observées dans l'essai, non conservateur, sans justification acceptable.		+	
Les auteurs ne précisent pas avoir réalisé de validation technique interne.	-		
Validation externe principalement discutée pour une population sous traitement adjuvant sans distinction des patientes non-pCR pourtant plus à risque de rechute et de décès et spécifiques de l'indication de KADCYLA.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence d'analyse et de discussion des valeurs d'utilité issues de KATHERINE par bras de traitement, alors que les scores présentent une baisse de la qualité de vie chez les patients traités par KADCYLA.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Certaines analyses de sensibilité déterministes ne sont pas correctement présentées et ne sont pas interprétables	-		
Certaines analyses n'ont pas été réalisées notamment : - Modélisation par morceau avec hypothèse de risque proportionnelle - Variation des sources de données d'utilité pour les états métastatiques - Variation des scores d'utilité en fonction de l'âge - Utilisation des données d'utilité de KATHERINE par bras de traitement - Fonction paramétrique retenue pour estimer les probabilités de transitions aux stades métastatiques		+	

Tableau. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Incertitude non quantifiable sur les probabilités de transitions dans les états métastatiques en raison : - de l'absence de discussion du niveau de preuve des sources des données mobilisées, - de l'extrapolation de ces données, faisant l'hypothèse d'un risque constant de progression ou de décès entre ces états, imposée par le choix du modèle paramétrique, sans justification ou validation clinique suffisante et sans analyse de sensibilité.		+	
Justification insuffisante du rejet de la modélisation de l'iDFS par morceaux. L'incertitude autour de cette hypothèse n'est pas quantifiable.		+	
Estimation de la proportion de patientes guéries fondée sur des données de patientes sans distinction de l'état pCR ou non pCR, alors que les patientes non pCR sont présentées comme plus à risque de rechute.		+	
Hypothèse que les récurrences précoces sont toutes métastatiques : choix non fondé sur les données observées dans l'essai, non conservateur, sans justification acceptable.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Présentation des analyses de sensibilité déterministes sur les coûts non conformes, et ininterprétables.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	KADCYLA (trastuzumab emtansine), poudre pour solution à diluer pour perfusion (100mg 1 flacon de 15 ml ou 160 mg 1 flacon de 20 ml)
Laboratoire	Laboratoires ROCHE SAS
Domaine thérapeutique	Oncologie – Cancer du sein
Motif de l'examen	Extension d'inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	Avis positif du CHMP du 15/11/2019 KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.
Indication demandée au remboursement	Cf. ci-dessus, pas de restriction par rapport à l'AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante (ASMR II)
Statut particulier	Non
ATU	ATU de cohorte d'extension d'indication octroyée par l'ANSM le 8 août 2019 (134 patientes traités)
Prix revendiqué	Conditionnement de 100 et 160 mg, coût par mg : ████████ € TTC Coût de traitement annuel équivalent d'environ ████████ € TTC
Population cible Dépense moyenne/patient CA annuel	Population cible : entre 710 et 1 127 nouvelles patientes par an Dépense moyenne : ████████ € par an CA à 2 ans supérieur à ████████ d'euros par an pour 2 indications
Autres indications remboursées en France	Avis CT du 19 mars 2014 : cancer du sein HER2+ métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane.
Prise en charge à l'étranger	En cours d'évaluation au Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

3.2. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif du KADCYLA est le trastuzumab emtansine, anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2.</p> <p>En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 et le trastuzumab emtansine entraînent l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, conduisant à terme à la mort cellulaire par apoptose.</p>
Pathologie concernée	<p>Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la cause de décès par cancer la plus importante (58 459 nouveaux cas en 2018 et 12 146 décès)¹. L'oncogène HER2 est amplifié ou surexprimé dans 12,2% des cancers du sein en France (HER2+)². Le cancer du sein HER2+ est reconnu de mauvais pronostic, compte tenu de l'agressivité de la tumeur, de taux élevés de récidives, et d'une tendance à la rechute précoce et d'une mortalité augmentée en l'absence de traitements ciblant le récepteur HER2.</p> <p>Malgré un traitement adjuvant par HERCEPTIN (trastuzumab) et chimiothérapie, une patiente sur quatre à un stade précoce présentera une récidive ou décédera dans les 10 ans suivants le diagnostic³.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Un traitement néoadjuvant (avant la chirurgie) composé d'une chimiothérapie et d'un traitement ciblant HER2 (trastuzumab) est recommandé⁴.</p> <p>A la fin du traitement néoadjuvant, les recommandations de l'ESMO de 2019 distinguent deux situations selon le statut de la patiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de maladie résiduelle invasive (non pCR), KADCYLA devient le traitement adjuvant de référence en remplacement de la poursuite du traitement adjuvant par trastuzumab jusqu'à un an. - En cas d'absence de maladie résiduelle invasive (pCR), jusqu'à un an de traitement adjuvant par trastuzumab. Chez les patientes à haut risque de récidives, jusqu'à un an de traitement par trastuzumab / pertuzumab (pertuzumab non remboursé dans cette indication en France). <p>La réponse pathologique complète (pCR) est définie par l'ESMO comme l'absence de maladie invasive à la fois au niveau du sein et des ganglions lymphatiques axillaires.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de référence de 1^{re} intention chez les patientes adultes atteints d'un cancer du sein HER2+, au stade adjuvant, et ayant une maladie résiduelle invasive après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.</p>

¹ Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z. & Grosclaude, P. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. (2019).

² Penault-Llorca, F. et al. [2014 update of the GEPICs' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. Ann Pathol 34, 352–365 (2014).

³ Cameron, D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 389, 1195–1205 (2017).

Howlader, N. et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J. Natl. Cancer Inst. 106, (2014).

Perez, E. A. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J. Clin. Oncol. 32, 3744–3752 (2014).

Schettini, F. et al. Hormone Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going. Cancer Treat. Rev. 46, 20–26 (2016).

⁴ Gradishar, W., Anderson, B. O., Abraham, J. & Aft, R. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2019. (2019).

Cardoso, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. (2019) doi:10.1093/annonc/mdz173.

3.3. Essais cliniques en cours

Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel dans le dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence.

Lors de la requête réalisée le 09/04/2020, le site clinicaltrials.gov recense 11 études de phase III en cours à différents stades de la maladie.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : demande d'extension d'indication, en traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2 positif avec maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Évaluer l'efficience de KADCYLA en monothérapie dans le traitement adjuvant de patientes adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive (non-pCR), au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base d'un taxane et d'un traitement anti-HER2 en adjuvant, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante (trastuzumab)	Acceptable, cohérent avec l'indication de l'AMM et la demande de remboursement.
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Acceptable
Horizon temporel : vie entière	Formulation non conforme : il ne s'agit pas d'un horizon temporel vie entière puisque près de 50% des patientes sont encore en vie dans le bras de référence à la fin de la simulation. L'horizon temporel est à durée déterminée, fixé à 30 ans. La sélection d'un horizon temporel vie entière impacte modérément le résultat (-14%).
Actualisation : 4%	Conforme Analyses de sensibilité non conformes
Population d'analyse : population de l'indication	Conforme
Sous-populations d'analyse : aucune	
Options comparées	Conforme, représentatif de la prise en charge des patientes en France.
Intervention : KADCYLA en monothérapie	
Comparateurs : HERCEPTIN (IV et SC) en monothérapie ou ses biosimilaires.	
Modélisation	
Population simulée : population de l'essai clinique KATHERINE et utilisation des caractéristiques d'âge, de taille et de poids des patientes de l'étude française rétrospective KADor (patientes non-pCR).	Représentativité acceptable, les patientes incluses dans l'essai KATHERINE ont des caractéristiques proches de celles de l'étude KADor, constituée uniquement de patientes françaises. Toutefois, le score ECOG des patientes françaises n'est pas connu.
Analyse de la représentativité : Comparaison de l'essai KATHERINE à l'étude KADor (non-pCR) pour les caractéristiques des patientes et au PMSI (pCR et non pCR) pour l'exposition à HERCEPTIN.	L'étude du PMSI ne permettait pas de différencier les patientes pCR des non-pCR, limitant la portée de la comparaison.
Modèle : Markov à 6 états	Acceptable. La structure du modèle est cohérente avec l'évolution de la maladie.
Etats du modèle : iDFS sous traitement/ sans traitement (<i>invasive disease free survival</i>), récurrence non métastatique (état tunnel), rémission, 1 ^{re} ligne métastatique, ligne de traitement métastatique ultérieure, décès	L'immaturation des données de survie des patientes à ce stade de la maladie rend difficile l'utilisation d'un modèle de type aire sous la courbe.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
<p>Evènements intercurrents</p> <p><i>Effets indésirables</i> : EIs de grade 3 à 5 dans KATHERINE, pondérés afin de refléter le nombre total d'EI observés dans l'essai.</p> <p><i>Arrêt de traitement</i> : durée de traitement observée dans l'essai KATHERINE</p> <p><i>Instauration d'un traitement actif post-progression</i> : répartition des patientes entre les différents traitements disponibles, en fonction de la nature métastatique ou non de la rechute.</p>	<p>Acceptable</p>
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 30 ans</p> <p>Cycles : 1 mois</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 20 ans (RDCR+42%) et 49 ans (RDCR -14%)</p> <p>Hypothèses d'extrapolation</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'extrapolation de l'iDFS repose sur deux hypothèses (H1) Les données de iDFS peuvent être ajustées selon une fonction paramétrique, permettant leur extrapolation au-delà de l'essai. (H2) À partir de 36 mois, une part des patientes restées sans événement n'est plus à risque de progression loco-régionale ou métastatique (hypothèse de guérison). Cette proportion est supposée croître de manière linéaire dans le temps jusqu'à 95% à 120 mois. <p>Hypothèse soutenue par l'étude de Takeuchi et al. (2009) décrivant une diminution du risque de rechute importante avec le temps et une quasi-absence de rechute au-delà de 10 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'effet traitement relatif de KADCYLA après 4 ans, pour atteindre un effet relatif nul après 7 ans - L'extrapolation de la progression en phase métastatique suppose que les données de SSP et SPP des essais EMILIA, CLEOPATRA et M77001 suivent une distribution exponentielle (fonction de risque constante dans le temps). - Scores d'utilité non liés à l'âge <p><i>Analyses de sensibilité sur l'hypothèse de guérison : proportion maximale de patientes guéries à 10 ans de 76% (RDCR +23%) et 100% (RDCR -6%) ; date de début d'application du taux de guérison à 2 ans (RDCR +7%) et à 4 ans (RDCR -2%) ; date de stabilisation du taux de guérison à 6 ans (RDCR -4%), à 9 ans (RDCR -4%), à 11 ans (RDCR +4%) et à 15 ans (RDCR +22%)</i></p> <p><i>Analyses de sensibilité sur l'hypothèse de décroissance de l'effet traitement relatif : début de la décroissance à 3 ans (RDCR +20%) et 5 ans (RDCR -14%) ; durée maximale d'un effet traitement relatif positif à 6 ans (RDCR +14%) et 8 ans (RDCR -10%), effet traitement rémanent sur 30 ans (RDCR -57%).</i></p>	<p>La durée de simulation est acceptable au regard de l'espérance de vie des patientes et de l'objectif curatif du traitement à ce stade de la maladie. Toutefois, le niveau de preuve des données utilisées pour calculer les probabilités de transitions entre les états post-progression n'est pas présenté, alors que ces données déterminent la modélisation de la SG sur le long terme. Cela génère une incertitude non quantifiable.</p> <p>Hypothèse de guérison</p> <p>L'hypothèse est cohérente avec les données disponibles à ce stade de la maladie, y compris sur des données sans thérapie ciblée HER2.</p> <p>Estimation de la proportion de patientes guéries : réserve importante</p> <p>Les études mobilisées pour déduire la proportion de patientes guéries (HERA, BCIRG et Takeuchi 2009) ne distinguent pas les patientes non-pCR et pCR. L'industriel précise bien que les taux de guérison sur une population non-pCR sont attendus plus faibles (études NOAH, HannaH, NeoSphère). Si l'hypothèse d'un plateau est acceptable aussi pour cette population, sa quantification sur la base des observations sur une population large est critiquable et conduit vraisemblablement à sous-estimer le RDCR.</p> <p>Estimation des probabilités de transition aux stades métastatiques : réserve importante</p> <p>Justification insuffisante en l'absence d'analyse de sensibilité permettant de connaître l'impact de l'utilisation d'une distribution exponentielle dans les états métastatiques. L'industriel justifie ce choix par un argument de simplification de la modélisation et par la validation des moyennes de SPP et SSP extrapolées par les données Kaplan-Meier observées dans les essais. Plausibilité d'un risque de décès invariant dans le temps questionnable.</p> <p>Utilité indépendante de l'âge</p> <p>Ce choix n'est pas testé en analyse de sensibilité.</p>

Méthode d'estimation des probabilités de transition

Sources de données : essai KATHERINE + données de mortalité en population générale + littérature, pour documenter les transitions associées à l'état métastatique.

Transitions depuis l'état iDFS

- Vers l'état iDFS : probabilités calculées depuis l'ajustement des données iDFS de l'essai KATHERINE par un modèle paramétrique (fonction log-normale). Hypothèse des risques proportionnels rejetée, bien que partiellement invalidée. Paramétrage indépendant des 2 bras de traitement. La proportion de patientes dans l'état iDFS est mise à jour après calibration des proportions de décès et de récidives sur le taux de guérison qui croît linéairement de 0% à 95% entre la fin de la 3^e année et le début de la 10^e année.
- Vers l'état récidive : 1-probabilité de rester dans l'état iDFS. Cette probabilité est appliquée à la proportion de patientes non guéries à chaque cycle. Le type de récidive est fonction du délai avant rechute : avant 18 mois, elles sont toutes métastatiques ; après 18 mois, répartition non métastatique/métastatique observée dans l'essai KATHERINE.
- Vers l'état décès : Pour la proportion de patientes non guéries, maximum entre la probabilité de décès de la population générale et celle observée dans KATHERINE. Pour la proportion de patientes guéries, mortalité de la population générale.

Analyses de sensibilité sur le modèle d'extrapolation : modèle lognormal sans calibration (RDCR +139%) ; ensemble des modèles paramétriques avec calibration (RDCR compris entre +10% et +45%)

Analyses de sensibilité sur le type de récidive : avant 18 mois, application du taux observé dans KATHERINE (RDCR +5%) ; après 18 mois, variation de la part des récidives métastatiques de $\pm 20\%$ (pas d'impact).

Transition depuis l'état récidive non métastatique (état tunnel)

- Avant 12 mois, les patientes peuvent décéder (même probabilité que dans l'état iDFS sans calibration), progresser vers l'état métastatique (proba de 0,76%) ou rester en récidive non métastatique.
- Après 12 mois, les patientes restantes transitent vers l'état « rémission ».

Transition depuis l'état rémission

La probabilité de progression vers le stade métastatique est de 0,76% (publication d'Hamilton et al) et la probabilité de décès est identique à iDFS (sans calibration).

Transition d'une 1^e ligne métastatique à une 2^e ligne métastatique

- Rechute avant 18 mois : extrapolation via fonction exponentielle des courbes de survie sans progression et survie post-progression de l'essai EMILIA.

Sources de données : réserve importante

Le choix des différentes sources de données est approprié.

Néanmoins, l'hétérogénéité des sources génère de l'incertitude autour des résultats obtenus en termes de survie, qui n'est pas discutée. Aucune discussion du niveau de preuve des données introduites dans le modèle aux stades métastatiques n'est présentée. Cette incertitude est particulièrement problématique dans la mesure où les stades métastatiques ont un impact très important sur les résultats de la modélisation de la survie globale et par voie de conséquence sur le RDCR estimé.

Probabilité de transition dans l'état iDFS

Extrapolation des données d'iDFS : réserve importante

L'extrapolation individuelle des deux bras de l'essai KATHERINE est acceptable. Mais deux points fragilisent les choix de l'industriel et ajoutent une incertitude non quantifiable autour du résultat d'extrapolation :

- Absence de prise en considération de la possibilité de risques proportionnels entre HERCEPTIN et KADCYLA au bout d'une certaine période contrairement à ce que les courbes log-cumulées suggèrent.
- Impossibilité de différencier les modèles paramétriques sur la base des données observées dans KATHERINE, et sélection de la fonction la plus optimiste sans véritable justification clinique spécifique aux patientes non-pCR.

Récidive précoce avant 18 mois : réserve importante

L'hypothèse selon laquelle toutes les rechutes précoces sont métastatiques n'est pas cohérente avec les données observées dans l'essai et sa justification est insuffisante. Il s'agit d'un choix non conservateur dont l'impact est faible.

Évaluation déposée par l'industriel

- Rechute après 18 mois : extrapolation via fonction exponentielle des courbes de survie sans progression et post-progression des essais CLEOPATRA et M770 (pondération en fonction du traitement de 1^{re} ligne métastatique).

Analyse de sensibilité : distinction des récurrences loco-régionales et des récurrences métastatiques avant 18 mois (RDCR +5%)

Transition d'une ligne métastatique à décès

- Depuis 1^{re} ligne : maximum entre probabilité de décès en population générale et probabilité de décès calculée à partir des extrapolations exponentielles des données des essais EMILIA, CLEOPATRA et M77001 et M77001 (pondération en fonction du traitement de 1^{re} ligne).
- Depuis 2^e ligne : maximum entre probabilité de décès en population générale et probabilité de décès calculée à partir des extrapolations exponentielles des données des essais EMILIA, CLEOPATRA et M77001 (pondération en fonction du traitement de 2^e ligne).

Sources de données et méthode pour estimer les proportions d'événements intercurrents

Evènements indésirables : grade 3 à 5 de KATHERINE, observés à une fréquence de plus de 1%, avec prise en compte de la récurrence. Effet sur les coûts et les utilités.

Durée de traitement : durée moyenne observée dans KATHERINE

Instauration des traitements post-progression (1) Récurrence non métastatique : reprise d'un traitement adjuvant par HERCEPTIN, pour une durée maximale de 12 mois. (2) Récurrence métastatique : répartition selon les parts de marché des traitements disponibles (étude interne au laboratoire).

Validation

Validation interne : non explicitée

Validation externe : comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature disponibles au long terme pour le bras HERCEPTIN.

Analyse critique SEESP**Répartition des patientes entre les traitements post-progression**

L'utilisation de KADCYLA en rechute métastatique précoce n'est pas discutée au regard de sa nouvelle indication au stade adjuvant. Le laboratoire ne discute pas un éventuel changement de pratique.

Pour les autres stades métastatiques, Roche ne discute pas non plus si l'utilisation plus précoce de KADCYLA dans le traitement du cancer du sein pourrait modifier les séquences de prise en charge au stade métastatique.

Validation interne : réserve mineure

Absence de la description de la méthode de validation interne du modèle et plusieurs erreurs ont été identifiées dans des cellules de calculs du document Excel. Absence de discussion entre la SG modélisée et celle observée sur la durée de l'essai KATHERINE : la courbe de SG obtenue pour HERCEPTIN semble sous-estimée par rapport à celle observée dans KATHERINE. Ceci pourrait surestimer l'efficacité relative de KADCYLA sur la SG, et donc impacter fortement le résultat.

Validation externe : réserve mineure

Discussion insuffisante de la comparabilité des résultats obtenus en termes d'iDFS à ceux de populations différentes de celle de l'indication. Les sorties du modèle sont justifiées et validées par le laboratoire par comparaison à des données chez des patientes pCR et non-pCR sans distinction.

Valorisation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel**Source de données :**

États non métastatiques : recueil de données au cours de l'étude KATHERINE via le questionnaire EQ-5D-3L. Différenciation de la qualité de vie des patientes en cours de traitement et celles ayant arrêté.

États métastatiques : scores d'utilité issus de l'évaluation de l'efficience de KADCYLA en monothérapie dans le cancer du sein HER2+ métastatique ou localement avancé non résecable. Toutes les utilités ont été valorisées en appliquant les préférences de la population française.

Application de désutilités issues de la littérature pour les EIs.

Données d'utilité retenues dans le modèle

Etat de santé	Utilité	Source
iDFS en cours de traitement – récurrence non-métastatique	0,785	KATHERINE
iDFS en arrêt de traitement – Rémission	0,796	
1 ^{re} ligne métastatique	0,775	Lloyd et al – Avis d'efficience précédent de KADCYLA
2 ^e ligne métastatique	0,522	

Analyse critique SEESP

Les données de l'étude KATHERINE ne permettent pas de renseigner les valeurs d'utilité des tous les états du modèle. Les sources sont hétérogènes et renforcent l'incertitude autour des résultats de qualité de vie, d'autant plus que la qualité méthodologique de l'étude de Lloyd et al. est faible.

Réserve mineure

Absence de discussion des valeurs directement issues de KATHERINE par bras de traitement, alors que celles-ci montrent une diminution de la qualité de vie des patients traités par KADCYLA.

Valorisation des coûts**Coûts pris en compte :**

Acceptable

- Coûts d'acquisition : d'après RCP et la base des médicaments.
- Coût d'administration: prise en compte des hospitalisations nécessaires pour certains traitements. Valorisation via ENC.
- Suivi médical : examens biologiques et radiologiques. Fréquences reprises de l'étude rétrospective KADor et des RCP. Valorisation via tarif CCAM et tarifs de biologie.
- Événements indésirables : valorisés via ENC, appliqués uniquement aux patientes en iDFS.
- Transport sanitaire (Cours des comptes 2016)
- Soins de fin de vie : valorisés via ENC

Analyses de sensibilité : valorisation des coûts d'acquisition et d'administration d'HERCEPTIN via PMSI (RDCR -18%) ; avec hypothèse de partage de flacon sur KADCYLA (RDCR -3%).

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
<p>Analyse de l'incertitude</p> <p>Choix structurant : variation de l'horizon temporel (20 ans et 49 ans) ; taux d'actualisation 2,5% et 6%.</p> <p>Hypothèse et choix méthodologiques de modélisation (cf. ci-dessus pour détail)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèses impactant le résultat de santé : début de décroissance et durée maximale de l'effet traitement, proportion maximale de patientes sans événement, début d'application et date de stabilisation du taux de patientes sans événement, modèles paramétriques d'ajustement des données iDFS, non application du taux de patientes sans événement). - Hypothèses sur les récurrences : proportion de récurrences métastatiques/non métastatiques >18 mois, répartition des récurrences <18 mois entre loco-régionales et métastatiques comme observé dans l'essai. <p>Analyse déterministe sur les paramètres : variation arbitraire de +/- 20% Surface corporelle, probabilité de transition dans les états métastatiques, probabilité de transition depuis rémission ; utilités ; coûts d'administration, de suivi, des EIs, fin de vie.</p> <p>Analyse probabiliste sur les paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fonction paramétrique : distribution normale multivariée - Nombre d'EI : distribution log-normale - Utilités : distribution Beta - Coût d'administration, de suivi et des EIs : distribution log-normale 	<p>Réserve mineure</p> <p>Certaines analyses de sensibilités déterministes ont été mal conduites et ne permettent pas d'interpréter les résultats, notamment celles sur la variation du taux d'actualisation.</p> <p>Réserve importante</p> <p>Des analyses de sensibilité n'ont pas été conduites, limitant la discussion autour de l'incertitude de certains choix ou certaines hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrapolation de l'iDFS par morceaux - Application des scores d'utilité par bras de traitement issu de KATHERINE - Variation des sources de données d'utilité dans les états métastatiques - Variation de l'utilité en fonction de l'âge - Fonction paramétrique retenue pour estimer les probabilités de transitions aux stades métastatiques

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

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

Cette évaluation a pour objectif d'analyser l'efficience de KADCYLA (trastuzumab emtansine) en monothérapie dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base d'un taxane et d'un traitement anti-HER2 en adjuvant, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante (trastuzumab).

Analyse HAS

Acceptable

5.2. Choix structurant

Tableau 1. Choix structurant tels que présentés par l'auteur

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	-
Horizon temporel	Vie entière (30 ans)	20 ans et 49 ans
Actualisation	4%	2,5% et 6%
Population d'analyse	Population de l'indication de l'AMM Aucune analyse en sous-population	-
Comparateurs	Inclus : HERCEPTIN SC ou IV (Roche) – AMM du 06/2004 Non inclus : PERJETA, non remboursé en France en situation adjuvante (SMRi)	-

Analyse HAS

Type d'analyse

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.

Perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

Bien que le choix d'un horizon temporel vie entière soit cohérent avec l'histoire de la maladie et avec l'impact attendu du produit sur la survie, il ne s'agit pas du choix finalement opéré par le laboratoire, puisqu'à la fin de la simulation presque 50% des patientes du bras de référence sont en vie. Il s'agit donc d'un horizon temporel à durée déterminée, fixée à 30 ans.

La sélection d'une durée de simulation cohérente avec un horizon temporel vie entière impacte modérément les résultats (-14%).

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

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication de l'AMM pour laquelle une ASMR II est revendiquée.

Compareurs

PERJETA dispose d'une AMM en traitement adjuvant et néo-adjuvant dans le cancer du sein HER2+ précoce avec un risque élevé de récurrence, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie. Il a obtenu un SMR insuffisant dans le traitement adjuvant (avis CT du 5 juin 2019).

Les comparateurs cliniquement pertinents de KADCYLA sont HERCEPTIN et ses biosimilaires.

Le choix de considérer les deux formulations HERCEPTIN (SC et IV) comme un comparateur unique est acceptable.

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population de l'essai clinique KATHERINE, constituée de patientes ayant un cancer du sein primitif HER2 positif présentant une maladie résiduelle histologique au niveau du sein et/ou des ganglions axillaires après une thérapie préopératoire.

Plusieurs caractéristiques ont cependant été modifiées afin de correspondre aux caractéristiques des patientes françaises observées dans l'étude KADor⁵ : âge moyen de 51,3 ans, poids de 69,49kg.

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patientes incluses dans l'essai KATHERINE ont été comparées aux patientes de l'étude observationnelle rétrospective KADor, population éligible au traitement KADCYLA en situation adjuvante⁵.

⁵ La population du registre était constituée de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+ ayant initié un traitement néoadjuvant par HERCEPTIN plus une chimiothérapie en 2014, suivi d'une chirurgie mammaire et d'un traitement adjuvant à base de HERCEPTIN. Ces patientes devaient avoir consulté l'un des oncologues participant à l'étude (57 centres en France) au cours de la période d'inclusion (1^{er} janvier au 31 décembre 2014).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion – Etude KATHERINE et de l'étude KADor

	Bras KADCYLA (N=743)	Bras HERCEPTIN (N=743)	Etude KADor (N=172/129†)	
Âge, année				
Moyenne ± ET	49,0 ± 10,4	49,2 ± 10,9	51,3 ± 12,7	52,6 ± 12,5
Médiane	49,0	49,0	52,0	51,0
Min.-Max.	24 – 79	23 – 80	23 – 94	30 – 83
Répartition par classe	Disponible	Disponible	ND	ND
Femme, n (%)	741 (99,7)	740 (99,6)	301 (100)	
Région, n (%)			ND	
Amérique du Nord	170 (22,9)	164 (22,1)		
Europe de l'Ouest	403 (54,2)	403 (54,2)		
Autres	170 (22,9)	176 (23,7)		
Poids, kg				
Moyenne ± ET	70,64 ± 14,64	71,19 ± 15,67	69,49 ± 16,56	70,4 ± 14,54
Médiane	68,45	68,95	65,00	66,00
Min.-Max,	40,0 - 169,0	43,0 - 145,5	45,0 – 128,0	45,0 – 128,0
Taille, cm				
Moyenne ± ET	163,17 ± 7,10	163,02 ± 7,25	162,97 ± 6,19	163,06 ± 5,26
Médiane	163,00	163,00	162,00	163,00
Min.-Max,	137,0 - 186,0	142,0 - 188,0	149,0 – 180,0	149,0 – 180,0
IMC, n (%)				
Insuffisance pondérale	21 (2,8)	17 (2,3)	ND	ND
Normal	306 (41,2)	306 (41,2)	84 (49,4)	58 (46,1)
Surpoids	245 (33,0)	225 (30,3)	47 (27,7)	39 (30,7)
Obésité	166 (22,3)	184 (24,8)	39 (22,9)	29 (23,2)
Inconnu	5 (0,7)	11 (1,5)	ND	ND
Statut récepteurs hormo- naux #, n (%)				
Négatif	209 (28,1)	203 (27,3)	59 (34,7)	
Positif	534 (71,9)	540 (72,7)	111 (65,3)	
Anti-HER2 néoadjuvant				
Trastuzumab seul	600 (80,8)	596 (80,2)	172 (100,0)	
Trastuzumab + autre anti-HER2	143 (19,2)	147 (19,8)		
Traitement néoadjuvant par pertuzumab, n (%)	133 (17,9)	139 (18,7)	0 (0,0)	
Traitement antérieur par anthracycline, n (%)	579 (77,9)	564 (75,9)	138 (80,2)	
Statut ménopausique, n (%)				
Pré ménopause	399 (53,7)	413 (55,6)	ND	
Post ménopause	344 (46,3)	330 (44,4)		

	Bras KADCYLA (N=743)	Bras HERCEPTIN (N=743)	Etude KADor (N=172/129†)
Score ECOG, n (%)			
0	597 (80,3)	613 (82,5)	ND
1	146 (19,7)	130 (17,5)	
FEVG au screening			
Moyenne ± ET	62,66 ± 5,85	62,66 ± 6,02	ND
Médiane	62,00	62,00	
Min.-Max	50,0 - 80,0	50,0 - 90,0	
ECG au screening, n (%)			
Normale			
Anormale, non clinique- ment important	619 (83,5)	633 (85,7)	ND
	122 (16,5)	105 (14,2)	
Anormale, cliniquement im- portant	0	1 (0,1)	

† échantillon redressé

Analyse de la HAS

En analyse de référence, il est attendu que les caractéristiques moyennes de la population simulée correspondent aux caractéristiques de la population sur laquelle sont observées les données d'efficacité. Ce n'est pas le cas ici puisque certaines caractéristiques sont celles qui ont été observées dans la population du registre KADor. Pour autant, dans le cas présent, les caractéristiques moyennes entre les deux populations sont suffisamment proches pour que cette correction soit acceptable.

Le score ECOG n'est pas disponible dans l'étude KADor. Il est vraisemblable que les patientes en vie réelle ont un état de santé plus dégradé que dans l'essai en raison du critère d'inclusion ECOG<2.

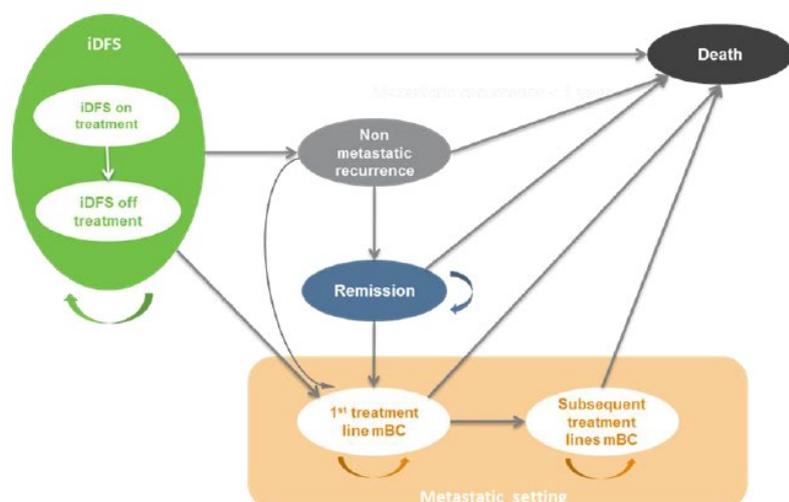
L'industriel a également discuté de la prise en charge par HERCEPTIN dans l'essai KATHERINE avec ce qu'il a observé dans le PMSI et dans l'étude KADor. Les données issues du PMSI portent sur des patientes non pCR et pCR, sans qu'elles puissent être distinguées. Les données disponibles ne montrent pas de différence d'exposition au traitement.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Du fait de l'immaturation des données de l'étude KATHERINE sur la survie globale, il n'a pas paru pertinent de retenir un modèle d'aire sous la courbe qui reposerait directement sur les données de SG issues de l'essai KATHERINE. Le modèle présenté est un modèle de markov qui comporte six états.

Figure 1. Structure du modèle telle que présentée par l'industriel (source : rapport technique 16/03/2020)



Au début de la simulation, toutes les patientes sont en survie sans maladie invasive (iDFS), d'abord sous traitement puis en arrêt de traitement afin de modéliser l'impact du traitement sur la qualité de vie. A chaque cycle du modèle, les patientes peuvent rester dans l'état de santé de l'iDFS ou subir une récurrence non métastatique, une récurrence métastatique ou un décès.

- L'état du modèle « récurrence non métastatique » (récurrence locorégionale et cancer du sein controlatéral) est un état tunnel où les patientes restent pendant 12 mois (s'ils ne décèdent pas ou ne progressent pas vers un état métastatique pendant cette période), ce qui correspond à la durée d'un nouvel épisode de traitement adjuvant. Après la période de 12 mois, les patientes passent automatiquement à l'état « rémission » (état semblable à l'état iDFS lorsque les patientes ne sont plus sous traitement). Les patientes courent un risque de décès (identique à celui modélisé dans l'état de santé iDFS) et un risque de récurrence métastatique plus élevé que dans l'état de santé iDFS. On suppose que les patientes ne sont pas plus à risque de récurrence non métastatique.
- Après progression dans un état métastatique, les patientes peuvent recevoir une 1^{re} ligne de traitement métastatique puis des lignes de traitement métastatique ultérieures après 2^{de} progression.
- Le décès est un état de santé absorbant.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Les événements indésirables considérés dans l'analyse sont ceux de grade 3 à 5, observés dans la population ITT de l'étude KATHERINE avec une fréquence supérieure à 1%. Les effets indésirables de grade I et II n'ont pas été inclus car ceux-ci sont associés à une prise en charge moins importante, ils ont donc moins d'impact sur le coût associé et la qualité de vie des patientes.

Les conséquences des événements indésirables sont intégrées au premier cycle du modèle.

Arrêts de traitement

La durée du traitement par KADCYLA est limitée à 14 cycles.

Les arrêts de traitement avant 14 cycles sont ceux prévus au protocole de l'essai KATHERINE, à savoir en cas de récurrence de la maladie, de toxicité inacceptable ou de l'arrêt de l'étude par le sponsor.

Analyse de la HAS

Le choix d'un modèle de Markov est adapté à l'immaturation des données de survie globale dans l'essai KATHERINE. Ces données ne sont utilisées que pour estimer la probabilité de décès depuis l'état iDFS lorsqu'elles sont supérieures à la probabilité de décès en population générale.

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est de 30 ans

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle est de 1 mois. Une durée de cycle courte est cohérente avec le processus continu de la transition des patientes vers un autre état de santé.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

- L'extrapolation de l'iDFS a été réalisée, en supposant que les données observées dans l'essai KATHERINE suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.
- À partir de 36 mois, une part des patientes restées sans événement n'est plus à risque de progression loco-régionale ou métastatique (hypothèse de guérison). Cette proportion est supposée croître de manière linéaire dans le temps jusqu'à 95% à 120 mois. Cette hypothèse est soutenue par l'étude de Takeuchi et al. (2009) décrivant une diminution du risque de rechute importante avec le temps et une quasi-absence de rechute au-delà de 10 ans.
- Diminution de l'effet traitement relatif de KADCYLA après 4 ans, pour atteindre un effet relatif nul après 7 ans
- L'extrapolation de la progression en phase métastatique a été réalisée, en supposant que les données de SSP et SPP des essais EMILIA, CLEOPATRA et M77001 suivent une distribution exponentielle (fonction de risque constante dans le temps).

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de simulation est acceptable au regard de l'espérance de vie des patientes et de l'objectif curatif du traitement à ce stade de la maladie. Toutefois, le niveau de preuve des données utilisées pour calculer les probabilités de transitions entre les états post-progression n'est pas présenté, ajoutant de l'incertitude autour de la modélisation sur le long terme.

La durée des cycles

Acceptable

Les hypothèses d'extrapolation

L'hypothèse d'un retour à une mortalité « naturelle » est correctement argumentée. En revanche, le choix de fixer un seuil à 10 ans repose sur des données internes de l'industriel et sur une étude rétrospective japonaise établissant que 96%

des rechutes sont intervenues dans les 10 ans (traitement adjuvant sans anti-HER2) mais ces études ne concernaient pas la population spécifique des patientes non-pCR, chez qui le profil de progression est différent.

5.3.4. Estimation des probabilités de transition d'un état à l'autre

► Sources de données

Essai KATHERINE

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée versus le traitement adjuvant de référence, HERCEPTIN. Au total, 1 486 patientes ont été randomisées (743 patientes dans chaque bras).

A la date de gel des données au 25 juillet 2018 (suivi médian de 41 mois, suivi maximal de 62 mois), la majorité des patientes avait terminé les 14 cycles de traitement (70,9% dans le bras KADCYLA et 78,7% dans le bras HERCEPTIN) et était toujours suivie dans le cadre de l'étude (respectivement 85,5% et 80,3% des patientes).

Survie sans maladie invasive hors 2nd cancer⁶ (critère principal) : HR = 0,50 ; IC95[0,39 ; 0,64] ; p <0,0001).

Données issues de la littérature

- Hamilton et al. (43). Cette étude repose sur 12 836 patientes atteintes d'un cancer précoce pour lesquels est estimé le risque de faire un second cancer métastatique une fois le traitement adjuvant complété.
- Essai EMILIA : essai randomisé de phase III comparant trastuzumab emtansine à capecitabine + lapatinib chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade localement avancé ou métastatique.
- Essai CLEOPATRA : essai randomisé de phase III comparant pertuzumab + trastuzumab + docétaxel vs trastuzumab + docétaxel en 1^{re} ligne de traitement du cancer du sein HER2+ métastatique).
- Essai M7701 : essai de phase II comparant trastuzumab + docétaxel vs docétaxel en 1^{re} ligne de traitement du cancer du sein HER2+ métastatique.

⁶ Le critère iDFS (survie sans maladie invasive) est défini, d'après les recommandations DATECAN, comme le délai entre la randomisation et la date de la première apparition d'un événement invasif parmi une récurrence loco-régionale invasive ipsilatérale, une récurrence à distance, un cancer du sein controlatéral invasif, un second cancer, un décès quelle qu'en soit la cause. Dans l'étude KATHERINE, le critère principal exclut la survenue de cancers qui ne sont pas d'origine mammaire (second cancer).

Tableau 3. Synthèse des sources de données

Probabilité de transition	Source de données
Rester dans l'état iDFS	Essai KATHERINE
Passer de iDFS à décès	Essai KATHERINE et mortalité de la population générale
Répartition récidive métastatique vs non métastatique après 18 mois	Essai KATHERINE (données après 18 mois)
Passer de « récidive non métastatique » ou « rémission » à « récidive métastatique »	Hamilton et al. (43)
Etat « métastatique » (rechute avant 18 mois) 1 ^{re} ligne à 2 ^e ligne 1 ^{re} ligne à décès 2 ^e ligne à décès	Essai EMILIA (sous-groupe en rechute précoce, données poolées) - SSP. - Valeur maximale [mortalité en population générale / mortalité en SSP] - Mortalité en SPP
Etat « métastatique » (rechute après 18 mois) Risque progression et de décès	Essai CLEOPATRA (PHT et HT) Essai M7701 (chimiothérapie seule).

PHT : PERJETA + HERCEPTIN + taxane ; HT : HERCEPTIN + taxane ; C : chimiothérapie seule

Analyse de la HAS

Les sources de données sont multiples, dont plusieurs sont des études cliniques menées par l'industriel. Cela a permis, en particulier, de mener des analyses post-hoc pour estimer les probabilités de transition au stade métastatique.

Le niveau de preuve des données introduites pour modéliser les états métastatiques n'est pas discuté.

► Méthode d'estimation

Probabilité de demeurer dans l'état de santé iDFS

- (i) Rejet de la méthode standard par ajustement des données observées par un modèle de survie paramétrique

L'hypothèse d'un risque proportionnel (PH) a été considérée comme non vérifiée. Dans un premier temps, une approche par ajustement indépendant des données observées dans l'essai KATHERINE selon différents modèles paramétriques a été appliquée.

Les différentes distributions paramétriques testées sont les fonctions exponentielle, Weibull, Gompertz, log-normale, log-logistique et gamma généralisée. Leur qualité d'ajustement aux données de l'essai a été analysée à partir des critères statistiques AIC et BIC, d'une inspection visuelle des courbes et de la plausibilité des extrapolations par rapport aux études historiques contrôlées.

Le meilleur ajustement global d'un point de vue statistique serait obtenu avec une fonction exponentielle dans le bras KADCYLA et log-normale dans le bras HERCEPTIN. Après inspection visuelle, la fonction log-normale semble la plus proche de la courbe KM (suivi maximal de 5 ans).

La plausibilité clinique de cette méthode d'extrapolation à long terme a été discutée en comparant les résultats de l'extrapolation de l'iDFS du bras HERCEPTIN aux données issues d'essais cliniques et d'études épidémiologiques (les résultats de l'iDFS du bras KADCYLA ont également été rapportés).

Tableau 4. iDFS bras HERCEPTIN en fonction des différents modèles d'extrapolation

Année	Modèles d'extrapolation de l'iDFS						
	Exponential	Weibull	Log-normal	Generalized Gamma	Log-logistic	Gompertz	KM
0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92
2	0,85	0,85	0,84	0,84	0,85	0,85	0,83
3	0,79	0,79	0,78	0,78	0,78	0,79	0,77
4	0,72	0,72	0,73	0,73	0,72	0,72	0,73
5	0,67	0,67	0,69	0,69	0,67	0,67	-
10	0,45	0,44	0,54	0,56	0,49	0,45	-
15	0,30	0,29	0,44	0,48	0,38	0,30	-
20	0,20	0,20	0,38	0,42	0,31	0,20	-
25	0,13	0,13	0,33	0,38	0,26	0,13	-
30	0,09	0,09	0,30	0,35	0,23	0,09	-

Tableau 5. Taux de récurrence d'un cancer précoce – Essais cliniques et études épidémiologiques

Etude	Essais cliniques							Études épidémiologiques	
	HERA Chimio	HERA Trastuzumab	BCIRG 006 Chimio	BCIRG 006 Trastuzumab	NOAH Non PCR	HannaH Non PCR	NeoSPHERE Non PCR	Mayer 2015 Non PCR	KADor Non PCR
Critère	DFS	DFS	DFS	DFS	EFS	EFS	EFS	RFS	iDFS
Année									
0	1,00	1,00	1,00	1,00	-	1,00	1,00	1,00	1,00
1	0,85	0,92	0,95	0,96	-	0,88	0,92	0,90	0,94
2	0,79	0,87	0,87	0,92	-	0,78	0,86	0,83	0,86
3	0,75	0,83	0,80	0,88	-	0,69	0,82	0,78	0,80
4	0,71	0,78	0,78	0,85	-	0,63	0,80	0,72	0,77
5	0,70	0,75	0,73	0,82	0,41	-	0,76	0,70	-
10	0,61	0,69	0,67	0,73	-	-	-	0,63	-

A 5 ans, les différents modèles testés montrent un taux d'iDFS de 67%-69%, le plus souvent inférieur à ce qui est observé dans les essais cliniques et en vie réelle, à l'exception de l'étude NOAH. Au-delà de 5 ans, les modèles standard produisent des taux d'iDFS toujours inférieurs aux taux observés, notamment dans l'étude de Mayer (Mayer 2015), avec une décroissance de l'iDFS au cours du temps ce qui est en contradiction avec ce qui est observé dans les différentes études analysées.

Les études en situation adjuvante suggèrent qu'un plateau s'établit au long cours, avec une raréfaction du nombre de récurrences et un retour à une exposition au risque de décès semblable à celui de la population générale. Ce plateau est observé, y compris dans un contexte où les thérapies ciblées n'étaient pas encore disponibles (études HERA et BCIRG), avec un risque de récurrence qui diminue fortement pour être très faible au-delà de 6 à 10 ans (Takeuchi 2009)⁷.

Les études cliniques menées en situation néo-adjuvante (NOAH, HannaH et NeoSphere) et les études épidémiologiques (Mayer 2015 et KADor) confirment cette dynamique temporelle et l'existence d'un plateau à long terme chez les patientes non PCR (Mayer 2015).

L'industriel conclut que, dans le contexte adjuvant et quel que soit le traitement reçu, l'absence de récurrence à long terme peut être considérée comme une « guérison ». Les modèles standards ne permettent pas de simuler cette caractéristique de l'histoire naturelle de la maladie au stade adjuvant

⁷ Étude rétrospective menée au Japon, qui a inclut 1 114 patientes présentant un cancer du sein précoce. Aucune de ces patientes n'a bénéficié d'un traitement anti-HER2. Parmi ces patientes, avec un suivi médian de 189 mois, 284 ont rechuté suite à un traitement adjuvant et 95,8% (n=272) de ces rechutes sont intervenues dans les 10 premières années. Seules 12 rechutes ont été observées sur les 6 années de suivi restant, en sachant qu'il est, à cette distance du diagnostic initial, difficile d'établir s'il s'agit de réelles rechutes ou de nouveaux cancers.

et aucun de ces modèles ne peut donc être retenu pour extrapoler les données d'efficacité de KATHERINE.

Ceci s'explique par la durée de suivi de l'essai insuffisante pour observer la diminution attendue du risque de récurrence avec le temps (essais HERA et BCIRG-006). Dans l'essai KATHERINE, le taux de récurrence se maintient à un niveau élevé de la randomisation à 36 mois, puis il diminue avec le temps. Les données utilisées pour paramétrer les fonctions correspondent donc à la période où un taux de récurrence élevé est observé. Ce taux de récurrence élevé est ensuite extrapolé jusqu'à la fin de l'horizon temporel.

- (ii) Application d'une méthode de calibration modélisant un risque de récurrence décroissant dans le temps

Une calibration a été appliquée dans la formule permettant d'estimer le nombre de récurrences à chaque cycle, afin de modéliser un risque de récurrence décroissant dans le temps. Il a été fait le choix de faire croître linéairement la fraction de patientes guéries à partir de 36 mois de suivi jusqu'à une fraction de 95% de guérison à 10 ans chez les patientes n'ayant pas eu de récurrence, 5% demeurant à risque de progression, risque estimé par l'extrapolation paramétrique initiale des données de l'étude KATHERINE.

Ce taux de patientes à risque nul de récurrence est calculé par la formule :

$$Tx(m) = \frac{m-36}{120-36} * 0,95 \quad \text{pour } 36 < m < 120 \text{ mois.}$$

Au-delà de 120 mois de suivi le taux de patientes « guéries » est de 95%.

- (iii) Application d'une hypothèse de décroissance de l'effet traitement dans le temps

En situation adjuvante ou néo-adjuvante, la prise en charge est limitée à un nombre fini de cycles, aussi, les patientes n'ont rapidement plus de principe actif circulant au-delà des 18 cycles.

Dans la modélisation, l'industriel a supposé un effet de traitement de trastuzumab emtansine rémanent pendant les 48 premiers mois, correspondant à la durée moyenne de suivi des patientes en iDFS dans l'étude KATHERINE, puis une diminution de l'effet de traitement relatif pour être nul au 84^e mois.

Dans l'état iDFS, la probabilité d'observer un événement (décès ou récurrence) pour les deux bras est estimée à partir des données iDFS de l'essai KATHERINE par la formule :

$$P_{\text{sortie de l'état iDFS}}(N+1) = 1 - \frac{iDFS(N+1)}{iDFS(N)}$$

Pour le bras KADCYLA, la probabilité de subir un événement (décès ou récurrence) est réestimée en appliquant un coefficient de décroissance à l'effet traitement relatif de KADCYLA versus HERCEPTIN (% effet traitement).

Mathématiquement, cela se traduit par la formule :

$$P_{\text{évt KADCYLA ajustée}} = 1 - [P_{\text{évt HERCEPTIN}} \times [1 - \% \text{ d'effet traitement}] + P_{\text{évt KADCYLA}} \times \% \text{ d'effet traitement}]$$

Les méthodes pour estimer les probabilités de transitions dans le modèle sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Synthèse des méthodes d'estimation des probabilités de transition (hors application d'un effet traitement relatif réduit)

Probabilité de transition	Méthode
Depuis l'état iDFS	
- Rester dans l'état iDFS	Calculée depuis l'extrapolation log-normale des données iDFS de l'essai KATHERINE $P_{iDFS} = iDFS(N+1) / iDFS(N)$
- Avoir un événement (décès ou récurrence)	$P_{\text{évt}} = 1 - iDFS(N+1) / iDFS(N)$ <u>Avec décroissance de l'effet traitement relatif dans le bras KADCYLA</u> $P_{\text{évt Kadcykla ajustée}} = P_{\text{évt HERCEPTIN}} \times [1 - \% \text{ effet traitement}] + P_{\text{évt KADCYLA}} \times \% \text{ d'effet traitement}$
- Vers décès	$P_{\text{Décès}}(N)$: Maximum entre la probabilité mensuelle de décès de la population générale et la probabilité de décès spécifiquement observée dans l'essai KATHERINE jusqu'à 120 mois puis probabilité de décès de la population générale française
Depuis l'état récurrence non métastatique	
- Etat tunnel vers rémission ou décès	<u>Avant 12 mois :</u> - Même probabilité de décès qu'au stade iDFS - Probabilité mensuelle d'évoluer vers un cancer métastatique (0,76%) <u>Après 12 mois :</u> 100% des patientes transitent vers l'état « rémission »
Depuis l'état rémission	
- Vers métastatique	Délai médian jusqu'à progression métastatique (91,2 mois) traduit en probabilité de transition de 0,76%. $S(t) = e^{-\phi t}$, où t est le temps en mois et ϕ la probabilité mensuelle de transition.
- Vers décès	Idem iDFS vers décès
Transitions internes à l'état « métastatique »	
- Passage 1 ^{re} à 2 ^e ligne de traitement	Si récurrence précoce (avant 18 mois ⁸) : Extrapolation via fonction exponentielle ⁹ des données de SSP, de mortalité en SSP et de mortalité en SPP de l'essai EMILIA Si récurrence tardive (après 18 mois) : Extrapolation via fonction exponentielle des données de SSP, de mortalité en SSP et de mortalité en SPP des essais CLEOPATRA et M7701. Pondération sur la répartition des traitements en vie réelle.
- Passage 1 ^{re} ligne à décès	Maximum entre la probabilité mensuelle de décès en population générale et la moyenne pondérée par la répartition des traitements de 1 ^{re} ligne, des probabilités mensuelles de décès observées dans les essais EMILIA, CLEOPATRA et M77001.
- Passage 2 ^e ligne à décès	Maximum entre la probabilité mensuelle de décès en population générale et la moyenne pondérée par la répartition des traitements de 2 ^e ligne métastatique, de la probabilité mensuelle de décès estimée pour chaque essai EMILIA, CLEOPATRA et M77001, issue des extrapolations exponentielles des SPP de ces essais.

⁸ Le choix du cut-off à 18 mois vient de l'étude EMILIA dans lequel ce cut-off était un facteur de stratification et qui montrait que les patientes dont le cancer métastatique était le fait d'une récurrence d'un cancer précoce survenu dans les 18 mois suivant l'initiation de la prise en charge en adjuvant présentaient un pronostic défavorable. Une analyse *post-hoc* a été réalisée sur l'essai HERA pour confirmer ce seuil de 18 mois pour le choix des probabilités de transition au stade métastatique.

⁹ L'industriel a privilégié le choix d'une homogénéité des fonctions paramétriques au stade métastatique, plutôt que de choisir des fonctions paramétriques différentes pour chaque transition. L'extrapolation exponentielle permettant d'extraire un risque instantané de progression constant dans le temps, ce choix se justifie en termes de simplification de modélisation. Selon l'industriel, ce choix était acceptable en considérant toutes les probabilités de transition à modéliser, bien qu'elle ne présente pas la meilleure adéquation paramétrique des données de SSP de l'essai EMILIA.

Les formules permettant d'estimer à chaque cycle le nombre de patientes qui restent dans l'état iDFS, qui décèdent depuis l'état iDFS et qui récidivent sont spécifiées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7. Synthèse des formules permettant d'estimer le nombre de patientes par état au cycle N

État	Méthode
État iDFS	$iDFS(N+1) = iDFS(N) - \text{Décès}(N+1) - \text{Récidive}(N+1)$
Décès	<p><u>Sans taux de guérison :</u> $\text{Décès}(N+1) = iDFS(N) * \text{ProbDécès_iDFS}(N)$</p> <p><u>Avec taux de guérison :</u> $\text{Décès}(N+1) = iDFS(N) * [(1-Tx(N+1)) * \text{PDécès_iDFS}(N) + Tx(N+1) * \text{PDécès_PopG}(N)]$</p>
Récidive	<p><u>Sans taux de guérison :</u> $\text{Récidive}(N+1) = [iDFS(N) * \text{Pevt ajustée}(N+1) - \text{Décès}(N+1)]$</p> <p><u>Avec taux de guérison</u> $\text{Récidive}(N+1) = [iDFS(N) * \text{Pevt ajustée}(N+1) - \text{Décès}(N+1)] * (1-Tx(N+1))$</p> <p><u>Avant 18 mois :</u> 100% des récidives sont métastatiques¹⁰ <u>Après 18 mois :</u> répartition observée dans l'essai (métastatique / non métastatique) T-DM1 : 89,36%/10,64% Trastuzumab : 73,42%/26,58%</p>

Analyse de la HAS

Extrapolation de l'iDFS pour le calcul des probabilités de transition

Le choix d'extrapoler individuellement les deux bras de l'essai KATHERINE est acceptable. Cependant, un scénario avec une modélisation par morceau reposant sur les courbes de Kaplan-Meier puis sur un modèle de risque proportionnel aurait été pertinent, au regard des courbes log-cumulé ayant conduit à rejeter l'hypothèse des risques proportionnels. Ces courbes se coupent en un point puis redeviennent parallèles. La justification du laboratoire de ne pas prendre en considération l'hypothèse de risques proportionnels à partir d'un point dans le temps n'est pas suffisante.

Le choix de la fonction paramétrique ne repose pas sur la cohérence avec les données observées dans l'essai jusqu'à 4 ans, puisqu'il n'est pas possible de différencier les fonctions entre elles sur cette période. La sélection de l'industriel se fonde sur l'allure de la courbe au-delà de la période d'observation, et aboutit à retenir la fonction la plus optimiste. L'industriel ne présente pas de véritable justification clinique de l'évolution au long terme des patientes non-pCR et valide son choix au regard de données observées principalement chez des patientes sans distinction de leur statut pCR.

L'absence de prise en considération de la possibilité de risques proportionnels entre HERCEPTIN et KADCYLA au bout d'une certaine période et l'impossibilité

¹⁰ Dans l'essai KATHERINE, la proportion de récidive à distance avant 18 mois est d'environ 73% pour les deux bras (même proportion observée qu'après 18 mois). Le choix de considérer toutes les récidives intervenant avant 18 mois comme métastatiques repose sur l'observation du surrisque de mortalité post-progression lorsque la récidive est intervenue dans les 18 mois suivant l'initiation d'un traitement par trastuzumab (données de l'étude HERA).

de différencier les modèles paramétriques sur la base des données disponibles génèrent une forte incertitude non quantifiable.

Hypothèse de guérison

Cette hypothèse est acceptable et tend à réduire le différentiel d'iDFS entre les deux traitements, en réhaussant notamment la courbe extrapolée d'HERCEPTIN afin qu'elle suive d'avantage les tendances observées dans des études au long terme (10 ans). Néanmoins, la quantification de la proportion de patientes guéries reste à ce jour une inconnue, puisqu'il n'existe quasi aucune donnée pour la population non-pCR de l'indication.

Estimation des probabilités de transition dans les états métastatiques

Les probabilités de transitions associées aux états métastatiques reposent sur le choix du modèle paramétrique exponentiel. Cela implique une hypothèse de risque invariant dans le temps, dont la plausibilité est questionnable. La justification de l'industriel repose sur un argument de simplification de la modélisation et sur la validation des moyennes de SPP et SSP extrapolées versus les moyennes estimées à partir des données Kaplan-Meier issues des essais. Or, la moyenne n'est pas un indicateur pertinent des distributions de survie. En l'absence d'analyses de sensibilité, l'impact de ce choix est inconnu.

5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables.

Les événements indésirables (EI) retenus dans le modèle sont ceux de grade 3 à 5 qui ont un taux de survenue supérieur ou égal à 1% dans l'un des deux bras de l'étude de phase III KATHERINE.

Taux de survenue = nombre d'EI survenus pour un EI spécifique dans le bras/nombre total d'EI survenus dans le bras

Trente événements indésirables de grade 3 à 5 ont été identifiés. Ces événements indésirables représentent 100% des EI observés dans le bras HERCEPTIN et 75% de ceux observés dans le bras KADCYLA.

Une pondération du nombre d'événements indésirables du bras KADCYLA a été réalisée afin de refléter le nombre total d'événements de grade 3 à 5 observés dans l'étude KATHERINE.

Arrêts de traitement

Les durées moyennes de traitement observées dans l'essai KATHERINE sont de 8,35 mois pour KADCYLA et 8,39 pour HERCEPTIN.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

5.4.1. Sources de données

Un questionnaire EQ-5D-3L a été administré au cours de l'étude KATHERINE, à l'inclusion, aux cycles 5 et 11, à l'arrêt du traitement, et à 6 et 12 mois.

Les utilités associées à l'état iDFS dérivées de l'étude KATHERINE ont été obtenues en appliquant la matrice de pondération de la population française.

Une revue de la littérature a été conduite pour identifier des données d'utilité adaptées aux autres états du modèle (Hedden et al., 2012) (Lidgren et al., 2007) (Lloyd et al., 2006) (Paracha et al. 2016) et pour identifier les désutilités et durées des événements indésirables (Nafees et al. 2008) (NICE Single Technology Appraisal, pembrolizumab)

5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

Les utilités ont été dérivées pour l'état de santé iDFS en distinguant l'iDFS en cours de traitement et l'iDFS en arrêt de traitement et en combinant les deux bras de traitement de l'étude KATHERINE.

Etat de santé	Valeur moyenne	Ecart-type
iDFS - en cours de traitement	0,785	0,005
iDFS - en arrêt de traitement	0,797	0,003

Lorsqu'aucune utilité n'a été identifiée dans la littérature, les scores d'utilité sont fondés sur des hypothèses.

- L'utilité associée à la rémission est supposée identique à l'utilité associée à l'iDFS en arrêt de traitement.
- L'utilité associée à la « récurrence non métastatique » est supposée identique à l'utilité associée à iDFS en cours de traitement. En effet, les traitements reçus lors d'une récurrence non métastatique sont les mêmes que les traitements adjuvants.

Les utilités associées aux 1^{re} et 2^e lignes métastatiques sont les utilités retenues lors de l'évaluation de l'efficience de KADCYLA par la CEESP dans le traitement du cancer du sein HER2+ métastatique ou localement avancé non résecable (étude de Lloyd et al).

Etat de santé	Valeur moyenne	Source
iDFS - en cours de traitement	0,785	KATHERINE
iDFS - en arrêt de traitement	0,797	
Récurrence non métastatique	0,785	Hypothèse : équivalence à l'état iDFS - en cours de traitement
Rémission	0,797	
1 ^{re} ligne de traitement métastatique	0,775	Avis d'efficience KADCYLA (tirées de Lloyd et al. et ajustées sur les préférences de la population française)
2 ^e ligne de traitement métastatique	0,522	

Les désutilités et la durée des événements indésirables sont extraites de la littérature. Pour les événements pour lesquels aucune désutilité ou aucune durée n'a pu être identifiée, la moyenne des désutilités ou des durées des EI identifiées dans la littérature a été utilisée.

Analyse de la HAS

L'utilisation des données de KATHERINE est acceptable. Cependant le laboratoire utilise la valeur moyenne observée dans l'essai pour les deux bras sans réellement discuter la différence d'utilité observée entre les deux traitements. En effet, les patientes traitées par KADCYLA présentent des scores EQ-5D sensiblement plus faibles que ceux traités par HERCEPTIN. Cette différence serait due au profil de tolérance moins bon de KADCYLA.

L'ajout de désutilités associées aux événements indésirables permet de compenser tout ou partie de cette différence sur la tolérance. Cependant, une analyse de sensibilité réalisée à partir des scores d'utilité spécifiques à chaque traitement, sans ajout des désutilités liées aux EI pour éviter les doubles comptes, aurait permis de s'assurer que l'approche retenue n'est pas favorable au produit.

Le laboratoire ne discute pas la qualité méthodologique de l'étude de Lloyd utilisée pour calculer les scores d'utilité dans les états métastatiques. Cette étude a été

menée au Royaume-Uni sur un petit nombre de participantes (100 personnes interrogées), sa représentativité est donc limitée. Il aurait été pertinent de mener des analyses de sensibilité utilisant d'autres sources de données.

Aucune analyse de sensibilité faisant l'hypothèse d'une évolution de l'utilité avec l'âge n'a été conduite, alors que le modèle excel prévoit cette possibilité.

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts liés aux traitements étudiés (coûts d'acquisition et d'administration des produits, coût du suivi, coûts associés aux effets indésirables), les coûts liés à la pathologie, les coûts liés aux soins de fin de vie, les coûts des traitements consécutifs (acquisition, administration, suivi).

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₉.

Tableau 8. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Traitements adjuvants (pour un poids moyen = 69,49 kg d'après KADor)			
KADCYLA	3,6mg/kg par IV ttes les 3 semaines sur 14 cycles.	■ € par cycle de TTT	Tarif PPTTC par UCD Posologies RCP Sans partage de flacon, observance 100%
HERCEPTIN IV	ttes les 3 semaines 6mg/kg	1 070,52 € par cycle de TTT	Tarif PPTTC par UCD Posologies RCP Sans partage de flacon, observance 100%
Stade métastatique L1 -PERJETA + trastuzumab+ docétaxel -HERCEPTIN IV + docétaxel -HERCEPTIN SC + docétaxel -KADCYLA -Tyverb + létrozole	Distinction des parts de marché entre les rechutes <18mois et >18 mois	- 152 532 € pour 25,8 mois - 25 675 € pour 16,3 mois - 31 497 € pour 16,3 mois - ■ € pour 13,3 mois - 41 117 € pour 13,3 mois	Recommandation NCCN Tarif TTC par UCD Posologie RCP Sans partage de flacon, observance 100% Parts de marché (données industriel)
Stade métastatique L2 -PERJETA + trastuzumab+ docétaxel -HERCEPTIN + docétaxel -KADCYLA -Tyverb + capcitabine		- 152 532 € pour 25,8 mois - 10 377 € pour 6,5 mois - 12 465 € pour 6,5 mois - ■ € pour 13,3 mois - 25 189 € pour 9 mois	
Rechute non métastatique -HERCEPTIN ou biosimilaire IV -HERCEPTIN SC	18 cycles, ttes les 3 semaines IV : 8mg/kg, puis 6 mg/kg SC : 600mg	-1 427 € (cycle 1) puis 1 090,3 € -1 331,8 €/cycle de TTT Bras KADCYLA : 2 819,35€/mois Bras HERCEPTIN: 2 820,95€/mois	Tarif PPTTC par UCD (en €) Posologies RCP Sans partage de flacon, observance 100%
Administration IV ou SC Hospitalisation HJ ou HC +Transport	Si association avec Taxane : 1HC au cycle 1 puis HJ Autres traitements : 1HJ Transport assis professionnalisé	HJ : 534,47€/cycle HC : 934,00€/cycle Si association avec taxane : 1020,72€ (cycle 1) puis 621,20€. Sinon 621,20€/cycle	HJ : ENCC MCO ₂₀₁₆ (GHM 28Z07Z) HC : ENCC MCO ₂₀₁₆ (GHM 17M067) Pondération public/privé (ATIH ₂₀₁₇) Transport : IGAS 2016 (86,73 €/AR)
Suivi médical iDFS Réalisation en jours ouvrés à l'hôpital + transport	Variable selon le traitement	Sous KADCYLA: 294,54€/mois Sous HERCEPTIN : 299,29€/mois Sans traitement : 81,09€/mois	RCP des molécules et étude KADor Tarifs assurance maladie Forfaits FPP et FSES (1 max par jour) Consultation yc dépassement (Ameli)
Suivi médical en rémission yc transport	Consultation oncologue tous les 6 mois sur 5 ans Mammographie bilatérale	28,18€/mois sur 5 ans 20,47€/mois ensuite	Recommandation HAS Transport : IGAS 2016 (86,73 €/AR)

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Suivi médical en rechute non métastatique yc transport	Idem traitement adjuvant par HERCEPTIN	Bras KADCYLA : 294,54€/mois Bras HERCEPTIN : 299,29€/mois	Recommandations NCCN Transport : IGAS 2016 (86,73 €/AR)
Suivi médical au stade métastatique		247,25€/mois	Etude KADor
Prise en charge des événements indésirables Séjours hospitaliers + transport	Fréquences observées dans l'essai Katherine, pondérées pour représenter 100% des EI	Coûts compris entre 790,85€ (ongle incarné) et 6724,88€ (péricardite) Coûts totaux moyens : KADCYLA : 576,26€ HERCEPTIN : 112,74€	GHM dont les diagnostics principaux correspondants aux EI représentant 95% des séjours.
Soins de fin de vie		7 697,40€	

Tableau 9. Coûts mensuels appliqués dans les états du modèle

	KADCYLA	HERCEPTIN
Suivi iDFS sous traitement	294,54€	299,29 €
Suivi iDFS sans traitement	81,09€	81,09 €
Rémission	28,18 €	28,18 €
Récurrence non métastatique	3 113,88€	3 120,24€
Coûts de TTT et biopsie :	2 819,35€	2 820,95€
Coûts de suivi :	294,54€	299,29€
Métastase ligne 1 précoce	7218,16€	7218,16€
Coûts de TTT et biopsie :	6 970,91€	6 970,91€
Coûts de suivi :	247,25€	247,25€
Métastase ligne 1 tardive	6 370,59 €	6 370,59€
Coûts de TTT :	6 123,35€	6 123,35€
Coûts de suivi :	247,25€	247,25€
Métastase ligne 2 précoce	6 871,53€	6 871,53€
Coûts de TTT :	6 624,28€	6 624,28€
Coûts de suivi :	247,25€	247,25€
Métastase ligne 2 tardive	7 361,28 €	7 361,28 €
Coûts de TTT :	7 114,03€	7 114,03€
Coûts de suivi :	247,25€	247,25€

Analyse de la HAS

Valorisation des coûts acceptable.

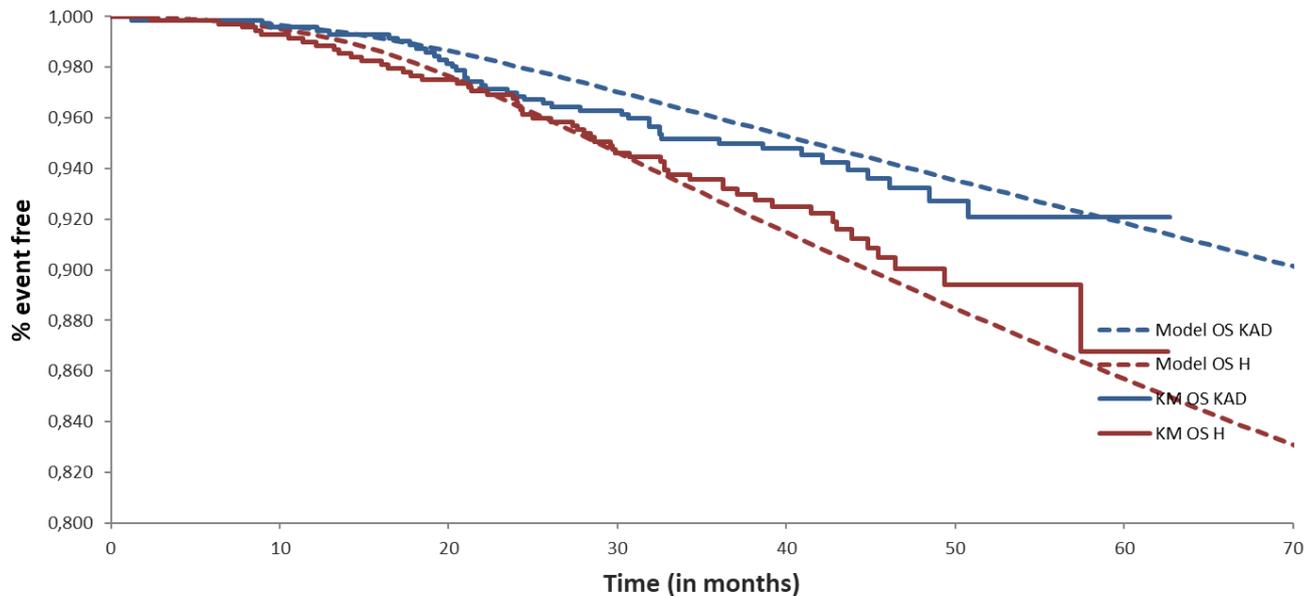
5.6. Validation

Vérification technique (validation interne)

L'industriel ne décrit aucune validation interne du modèle.

Les résultats obtenus en termes de SG sont brièvement comparés à ceux observés dans KATHERINE, sans qu'ils ne soient discutés. Les courbes sont présentées dans la figure ci-dessous.

Figure 2. Comparaison des données de SG observées dans KATHERINE versus les données modélisées



Validation externe

Concernant l'iDFS, les extrapolations paramétriques sont comparées avec des données publiées (Tableau 10). L'industriel conclut que les simulations iDFS sont cohérentes :

- avec les données du bras chimiothérapie des études HERA et BCIRG 006, lorsque l'on tient compte du profil plus à risque des patientes non PCR ;
- avec des données spécifiques de la population non pCR des études HannaH et NeoSphere. La simulation paraît même conservatrice par rapport à l'étude NeoSphere dont le critère d'efficacité EFS inclut plus d'événements que l'iDFS (prise en compte des événements survenant avant la chirurgie pour l'EFS).

Selon l'industriel, la simulation du bras trastuzumab apparaît cohérente avec les deux études épidémiologiques (Mayer 2015, KADor), avec un taux de survie sans maladie à 10 ans de 0.63 pour Mayer et al et de 0.59 pour l'extrapolation de trastuzumab

Tableau 10. Comparaison iDFS simulées (colonne KATHERINE) et données externes

Etude	Essais cliniques							Etudes épidémiologiques		KATHERINE	
	HERA	HERA	BCIRG 006	BCIRG 006	NOAH	Hannah	NeoSP HERE	Mayer 2015	KADor	Trastuzumab	Kadcyla
Pop	Chimio	Trastuzumab	Chimio	Trastuzumab	Non PCR	Non PCR	Non PCR	Non PCR	Non PCR	Non PCR	
Critère	DFS	DFS	DFS	DFS	EFS	EFS	EFS	RFS	iDFS	iDFS	
Année											
0	1,00	1,00	1,00	1,00	-	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1	0,85	0,92	0,95	0,96	-	0,88	0,92	0,90	0,94	0,92	0,96
2	0,79	0,87	0,87	0,92	-	0,78	0,86	0,83	0,86	0,84	0,92
3	0,75	0,83	0,80	0,88	-	0,69	0,82	0,78	0,80	0,78	0,89
4	0,71	0,78	0,78	0,85	-	0,63	0,80	0,72	0,77	0,73	0,86
5	0,70	0,75	0,73	0,82	0,41	-	0,76	0,70	-	0,69	0,83
10	0,61	0,69	0,67	0,73	-	-	-	0,63	-	0,59	0,71

[†] Données relevée directement sur les courbes de Kaplan-Meier

Concernant la Survie Globale, les simulations sont comparées avec les données issues des études HERA et BCIRG 006 (seules données de SG disponibles, cf. Tableau 11). Les simulations sont considérées comme proches des bras chimiothérapies de ces deux études, bien qu'étant inférieurs à partir de 10 ans, ce qui serait cohérent avec le profil plus à risque des patientes non-pCR.

Selon l'industriel, ces simulations traduiraient également une prise en compte conservatrice des données d'efficacité au stade métastatique. En effet, une survie globale simulée supérieure aurait pu être attendue en tenant compte (1) de la proximité de l'iDFS simulée du bras trastuzumab avec celui des bras chimiothérapie des essais HERA et BCIRG 006 et (2) du fait que les traitements disponibles au stade métastatique dans l'essai KATHERINE de traitements qui ont démontré leur supériorité vs HERCEPTIN à ces stades de la maladie.

Tableau 11. Comparaison SG simulées (colonne KATHERINE) et données externes

Etude	Essais cliniques						Etudes épidémiologiques		KATHERINE			
	HERA†	HERA†	BCIRG 006‡	BCIRG 006‡	NOAH	HannaH	NeoSP HERE	Mayer 2015	KADor	Trastuzu mab	Kadcyla	
Pop	Chimio	Trastuz umab	Chimio	Trastuz umab	Survie Globale non documentée						Non PCR	
Critère	SG	SG	SG	SG							SG	
Année												
0	1,00	1,00	1,00	1,00							1,00	1,00
1	-	-	-	-							0,99	1,00
2	-	-	-	-							0,97	0,98
3	0,91	0,93	-	-							0,93	0,96
4	-	-	-	-							0,89	0,94
5	0,85	0,87	-	-							0,86	0,92
10	0,75	0,81	0,79	0,86							0,73	0,82
11	-	-	-	-							0,71	0,80
12	0,73	0,79	-	-							0,69	0,79

† Jackisch SABCS 2015

‡ Slamon SABCS 2015

Validation croisée

Aucun modèle publié n'a été identifié.

Analyse de la HAS

Validation interne

Absence de validation technique du modèle et plusieurs erreurs étaient présentes dans la première version du modèle.

L'industriel ne discute pas la comparaison des données de SG de KATHERINE versus celles obtenues via le modèle. Or, la courbe modélisée d'HERCEPTIN apparaît en dessous de celle de KATHERINE, suggérant une potentielle sous-estimation de la SG, alors qu'on observe l'inverse pour le bras KADCYLA. On observe alors une tendance dès le début de la modélisation à surestimer l'effet relatif de KADCYLA sur la SG. L'impact de ce résultat sur la SG n'est pas quantifiable.

Validation externe

La validation des simulations dans le bras HERCEPTIN est rendue complexe par l'hétérogénéité des populations et des critères.

Concernant le critère d'iDFS, les données à 10 ans disponibles pour HERCEPTIN sont comprises entre 69% et 73% dans une population pCR et non-pCR. La seule étude disponible sur des patientes non-pCR confirme un taux plus faible de 63%. Pour autant, il reste supérieur au taux de 59% simulé par le modèle. Le risque d'une surestimation de la progression dans le bras HERCEPTIN n'est pas exclu par les données de validation disponibles.

Concernant le critère de survie globale, les données à 10 ans disponibles sont comprises entre 81% et 86% dans une population pCR et non-pCR. Ces taux sont supérieurs au taux de 73% simulé par le modèle. Aucune donnée spécifique aux patientes non-pCR n'est disponible.

5.7. Résultats présentés par l'industriel

5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

Le traitement par KADCYLA est associé à un gain de 1,465 QALY pour un coût supplémentaire de 18 764 € par rapport à la stratégie trastuzumab. Le ratio-différentiel coût-résultat de l'analyse de référence est de 12 812 € par QALY gagné (13 737 €/AVG).

Tableau 12. Résultat exprimé en coût par QALY gagné

Stratégie	Coûts totaux	Coûts incrémentaux	QALYs	QALYs incrémentaux	RDCR (€/QALY)
HERCEPTIN	127 136 €	-	11,733	-	-
KADCYLA	145 901 €	18 764 €	13,198	1,465	12 812

Tableau 13. Résultat exprimé en coût par année de vie gagnée (AVG)

Stratégie	Coûts totaux	Coûts incrémentaux	Années de vie	Années de vie incrémentales	RDCR (€/année de vie)
HERCEPTIN	127 136 €	-	13,276	-	-
KADCYLA	145 901 €	18 764 €	14,642	1,366	13 737

5.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patiente traitée par KADCYLA sur l'horizon temporel de 30 ans est de 145 901€, dont 60 313€ de coût d'acquisition de traitement (41%).

Tableau 14. Coûts moyens par poste de coût

	Trastuzumab emtansine	Trastuzumab	Différence
Acquisition des traitements	██████	██████	██████
Administration	7 849 €	7 889 €	-39 €
Événements indésirables	576 €	113 €	464 €
Soins de support	18 288 €	16 224 €	2 064 €
Total en survie sans maladie	██████	██████	██████
Soins de support	540 €	1 970 €	-1 430 €
Total en survie en récurrence non métastatique	540 €	1 970 €	-1 430 €
Soins de support	29 €	106 €	-77 €
Total en survie en rémission	29 €	106 €	-77 €
Soins de support	██████	██████	██████
Total en survie en 1^{re} ligne métastatique	██████	██████	██████
Soins de support	██████	██████	██████ €
Total en survie en 2^e ligne métastatique	██████	██████	██████

	Trastuzumab emtansine	Trastuzumab	Différence
Fin de vie	1 291 €	2 026 €	-734 €
TOTAL	145 901 €	127 136 €	18 764 €

5.7.3. Résultats de santé

Tableau 15. Résultats de santé exprimés en survie et en QALYs par patientes, estimés sur 30 ans

		KADCYLA	HERCEPTIN	Différence
Années de vie	Sans maladie	13,835	11,809	2,026
	Récurrence non métastatique	0,014	0,053	-0,038
	Rémission	0,085	0,313	-0,228
	Récurrence métastatique	0,321	0,477	-0,156
	Progression métastatique	0,366	0,548	-0,182
	Total	14,642	11,733	1,366
QALYs	Sans maladie	12,679	10,787	1,892
	Récurrence non métastatique	0,011	0,041	-0,030
	Rémission	0,068	0,249	-0,181
	Récurrence métastatique	0,248	0,369	-0,121
	Progression métastatique	0,191	0,286	-0,095
	Total	13,198	13,276	1,465

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Tableau 16. Analyses de sensibilité sur les choix structurant de l'évaluation

Nom	AR	AS	Résultats (AR = 12 812€/QALY)	
			RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Horizon temporel / durée de simulation	30 ans	20 ans	18 129	+42%
		49 ans	11 011	-14%
Actualisation	4%	2,5%	Non conforme*	NA
		6%	Non conforme*	NA

* L'analyse de sensibilité est réalisée indépendamment sur les coûts et les résultats alors que le guide de la HAS précise qu'un même taux d'actualisation est appliquée sur ces deux paramètres.

5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Tableau 17. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

			Résultats (AR = 12 812€/QALY)	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Efficacité	Début de la décroissance de l'effet traitement (48 mois)	36 mois	15 389	+20%
		60 mois	10 977	-14%
	Durée maximale de l'effet de traitement (84 mois)	72 mois	14 586	+14%
		96 mois	11 494	-10%
		Effet rémanent	5 518	
	Proportion maximale de patientes guéries (95%)	76%	15 700	+23%
		100%	12 096	-6%
	Début d'application d'un taux de patientes sans événement (36 mois)	24 mois	13 656	+7%
		48 mois	12 504	-2%
	Date de stabilisation du taux de patientes sans événement (120 mois)	72 mois	12 309	
		108 mois	12 337	-4%
		132 mois	13 351	+4%
180 mois		15 657		
Extrapolation iDFS (Modèle log-normal) avec calibration sur l'absence d'événement	Exponentiel	14 131	+10%	
	Weibull	15 259	+19%	
	Gamma generalsee	18 639	+45%	
	Log-logistique	14 088	+10%	
	Gompertz	15 228	+19%	
	Modèle log-normal sans calibration	30 569	+139%	
Type de récurrences	Proportion d'événements métastatiques en récurrence >18 mois (variation ±20%) KADCYLA : 89,36% HERCEPTIN : 73,42%	KADCYLA : 71,5% HERCEPTIN : 58,7%	12 812	0%
		KADCYLA a : 100% HERCEPTIN : 88,1%	12 812	0%
	Proportion de récurrences métastatiques observée dans KATHERINE (< et > 18 mois)	100% récurrences métastatiques	8 934	-30%
Récurrences précoces (100% récurrences métastatiques)	Séparation des récurrences loco-régionales et des récurrences métastatiques	13 481	+5%	
Coût	Source coût d'administration et d'acquisition pour HERCEPTIN (RCP)	PMSI	10 486	-18%
	Absence de partage de flacon pour KADCYLA	Partage de flacon	12 416	-3%

5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des probabilités de transition, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré 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.

Tableau 18. Analyses de sensibilité déterministes

Analyse principale 12 812 €/QALY			RDCR associé à la		% de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation (variation ±20%)	valeur basse	valeur haute	min	Max
Coûts soins de support en 2 ^e ligne métastatique (récidive >18 mois)	7361,28€	5748,35 - 9044 ,54	14 056	11 569	-10%	+10%
Proba de transition de 2 ^e ligne métastatique à décès (Récidive >18 mois)	3,03%	2,4% - 3,6%	11 568	13 672	-10%	+7%
Coûts soins de support en 1 ^{re} ligne métastatique (récidive >18 mois)	6370,59€	4951,17 - 7862,66	13 784	11 841	-8%	+8%
Coûts soins de support en 2 ^e ligne métastatique (récidive <18 mois)	6871,55€	5353,68 - 8461,14	13 704	11 920	-7%	+7%
Proba de transition de 2 ^e ligne métastatique à décès (Récidive <18 mois)	5,40%	4,3% - 6,5%	11 861	13 459	-7%	+5%
Coûts soins de support en 1 ^{re} ligne métastatique (récidive <18 mois)	7218,16€	5629,85 - 8878,81	13 556	12 068	-6%	+6%
Proba de transition de rémission à récurrence métastatique	0,76%	0,6% - 0,9%	13 490	12 331	-4%	+5%
Proba de transition de 1 ^{re} à 2 ^e ligne métastatique (Récidive >18 mois)	3,76%	3,0% - 4,5%	12 179	13 261	-5%	+4%
Proba de transition de 1 ^{re} à 2 ^e ligne métastatique (Récidive <18 mois)	7,21%	5,8% - 8,7%	12 171	13 252	-5%	+3%
Utilité iDFS en arrêt de traitement	0,797	0,717 - 0,876	13 245	12 407	-3%	+3%

Figure 3. Graphique de Tornado

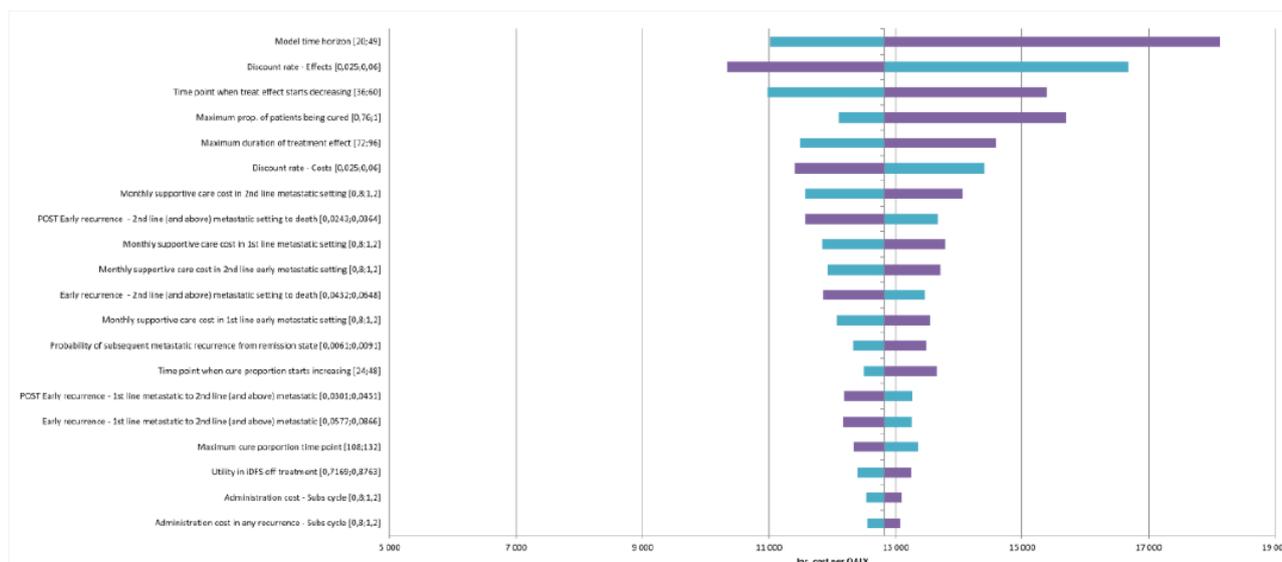


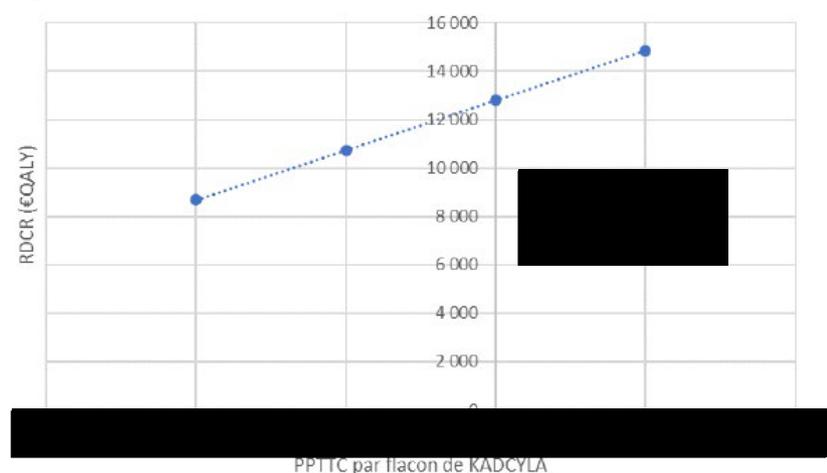
Tableau 19. Analyses de sensibilité sur le prix de KADCYLA

Prix	RDCR	Variation	DAP pour 80% d'efficience
Réduction de 10%	8 694€/QALY	-32%	17 500€/QALY
Réduction de 5%	10 753€/QALY	-16%	20 000€/QALY
Augmentation de 5%	14 871€/QALY	+16%	22 500€/QALY

Les RDCR de KADCYLA par rapport à HERCEPTIN en fonction du PPTTC de KADCYLA sont présentés graphiquement dans la figure ci-dessous. La relation, toutes choses égales par ailleurs, entre le prix de KADCYLA et son RDCR s'exprime selon la formule suivante :

$$RDCR = \frac{P}{PPTTC} \times \text{Facteur de conversion}$$

Figure 4. Relation entre le prix de KADCYLA et le RDCR



► **Analyse de sensibilité probabiliste**

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

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- Les caractéristiques des patientes à l'entrée du modèle (poids et surface corporelle) : loi normale.

- Les utilités : loi bêta
- La durée des événements indésirables : loi normale
- Les coûts : log-normale, hypothèse erreur standard = 30% de la valeur de référence
- Les paramètres des modèles de survie : loi normale multivariée
- Les HR issus de la méta-analyse : loi log-normale.

Parmi les 1 000 simulations réalisées, 960 se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité indiquant que KADCYLA est plus cher et plus efficace qu' HERCEPTIN et les 40 simulations restantes se situent dans le quadrant Sud-Est indiquant que KADCYLA est moins cher et plus efficace qu'HERCEPTIN.

Le RDCR moyen de KADCYLA par rapport à HERCEPTIN est estimé à 12 258 € par QALY.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que KADCYLA est efficace à 80% avec un seuil d'environ 22 500 €/QALY (+76%).

Figure 5. Plan coût-résultat

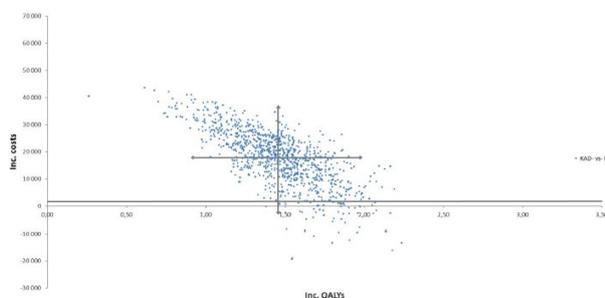
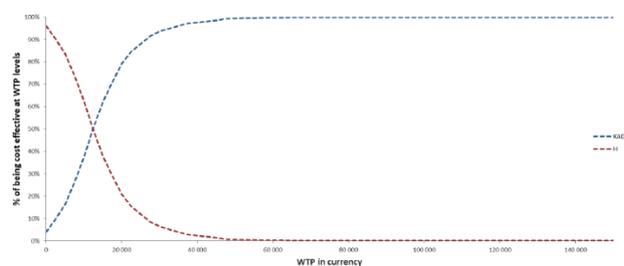


Figure 6

. Courbe d'acceptabilité



5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

Les résultats obtenus en analyse de référence montrent que le RDCR de KADCYLA par rapport à HERCEPTIN est de 12 812 €/QALY. Ce résultat déterministe est confirmé par le RDCR obtenu en analyse de sensibilité probabiliste (RDCR moyen de 12 258 €/QALY sur 1000 simulations), avec 96% des simulations situées dans le quadrant Nord-Est du plan coût-résultat signifiant que KADCYLA est plus cher et plus efficace que HERCEPTIN.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'établir que la variation des paramètres sélectionnés a un impact modéré sur le résultat de l'analyse de référence. En effet seuls 6 paramètres génèrent une variation supérieure à 10% de la valeur de référence du RDCR et l'augmentation maximum du RDCR reste inférieure à 19 000 €/QALY.

L'hypothèse ayant l'impact le plus important sur le RDCR est l'extrapolation de l'iDFS sans considérer qu'une proportion des patientes seront sans événement au cours du cycle (30 569€/QALY) suivie par le maintien de l'effet de traitement dans le temps (5 518 € par QALY). Ce résultat met en exergue que l'hypothèse retenue dans l'analyse de référence portant sur l'arrêt de l'effet du traitement est conservatrice. L'hypothèse supposant que toutes les récurrences sont métastatiques aboutit à une diminution du RDCR (8 934€ par QALY gagné).

Les analyses de sensibilité probabiliste et déterministe ont permis de mesurer l'incertitude entourant le résultat du modèle et d'établir la robustesse de ce dernier.

L'industriel conclut que KADCYLA en monothérapie est coût-efficace dans le traitement adjuvant de patientes adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie ré-

siduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base d'HERCEPTIN en adjuvant, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courant (HERCEPTIN).

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude d'efficience

Selon les estimations produites par l'industriel sur 30 ans, KADCYLA est associé à un RDCR de 12 812 € par QALY gagné (13 737 €/AVG) versus HERCEPTIN. Le traitement par KADCYLA permettrait de gagner 1,366 années de vie (1,465 QALY) pour un coût supplémentaire de 18 764 € par rapport à la stratégie trastuzumab.

Le surcoût de KADCYLA est relativement faible en raison de l'impact simulé du produit sur la réduction des progressions à un stade métastatique. Le surcoût moyen par patiente associé à l'acquisition de KADCYLA est estimé à +46 718 € et la réduction des coûts de prise en charge des stades métastatiques est estimée à -28 200 €.

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

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne souffre pas de limite susceptible d'invalider l'analyse, l'estimation du RDCR de KADCYLA versus HERCEPTIN est associée à une incertitude très importante.

Premièrement, l'analyse de sensibilité probabiliste montre que pour réduire le risque de retenir KADCYLA alors qu'il n'est pas efficient, en passant d'une probabilité d'efficience de 50% (correspondant à une disposition à payer de 12 500 €/QALY) à 80%, il faut accepter une disposition à payer d'environ 22 500 € / QALY (soit + 80%).

Cela traduit une incertitude statistique forte autour de la valeur du RDCR, générée par la variabilité statistique des variables introduites dans le modèle.

Les analyses de sensibilité déterministes suggèrent que cette incertitude est principalement expliquée par le poids des stades métastatiques dans l'estimation du RDCR, à savoir les variables permettant de simuler la survenue d'un stade métastatique et les variables permettant d'en estimer le coût.

Deuxièmement, l'extrapolation dans le temps de la probabilité de rester dans l'état iDFS, qui conditionne l'estimation des patientes en progression, génère une forte incertitude dans la mesure où les données disponibles à 4 ans ne permettent pas de distinguer les différents modèles paramétriques testés. Le choix d'une fonction relève donc principalement d'une discussion sur la crédibilité à long terme des extrapolations. Pour le bras KADCYLA, cette discussion ne peut évidemment pas reposer sur des données. Pour le bras HERCEPTIN, le risque que le modèle retenu surestime le risque de progression ne peut être exclu au regard des données publiées disponibles à 10 ans et de la confrontation des données simulées à 4 ans avec les données observées dans l'essai KATHERINE. Les analyses de sensibilité fournies par l'industriel indiquent que le choix de la fonction paramétrique appliquée dans le modèle est celui qui conduit au RDCR le plus faible.

L'incertitude liée à l'extrapolation des données iDFS est également renforcée par le choix d'appliquer une hypothèse de risque non proportionnelle, alors que l'hypothèse d'un risque proportionnel au-delà d'une certaine période n'a pas été clairement rejetée. L'impact de ce choix n'est pas quantifiable.

Troisièmement, l'estimation du RDCR repose sur deux hypothèses, acceptables au regard des arguments présentés par l'industriel, mais dont la quantification reste à ce jour une inconnue, puisqu'il n'existe quasi aucune donnée pour la population non-pCR de l'indication.

- L'hypothèse qu'une proportion de patientes n'est plus à risque de progression après une certaine période génère une incertitude sur la proportion de patientes concernées, sur le point dans le temps à partir duquel le risque de progression est nul, sur le point dans le temps où

ce risque se stabilise et à quel taux. Pris individuellement, ces éléments font varier le RDCR entre -6% et +23%, mais l'incertitude globale générée par cette hypothèse n'est pas quantifiée.

- L'hypothèse sur la décroissance dans le temps de l'effet traitement génère une incertitude sur la vitesse et la magnitude de la décroissance. Le RDCR varie entre -14% et +20% en fonction de la date de début de la décroissance et de la période sur laquelle elle s'étale. Comme pour l'hypothèse précédente, l'incertitude globale générée par cette hypothèse n'est pas quantifiée.

► **Conclusion**

L'estimation déposée par l'industriel ne soulève pas de réserve méthodologique majeure. Pour autant, l'incertitude générée par les choix méthodologiques et par la variabilité statistique des paramètres est problématique. La HAS conclut que les conditions de l'efficience de KADCYLA versus HERCEPTIN ne peuvent être définies avec un degré acceptable d'incertitude.

6. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-résultat dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

6.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif est d'étudier l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de la spécialité KADCYLA (trastuzumab emtansine), dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

6.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective adoptée est une perspective assurance maladie obligatoire

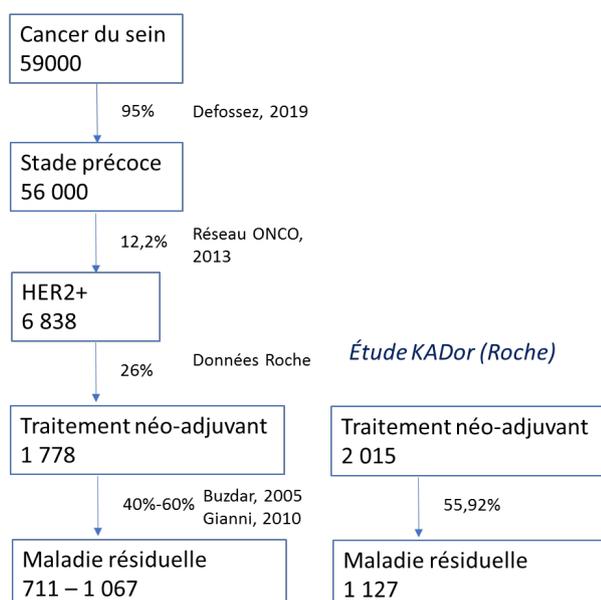
L'horizon temporel du modèle est de 5 ans

► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est la population des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab

La population cible est estimée par l'industriel entre 711 et 1 067 patientes à partir des données de la littérature, et à 1 127 à partir des données de l'étude KADor.

L'analyse d'impact budgétaire est réalisée en supposant une population cible de 1 127 cas incidents en 2020.

Figure 7. Evaluation de la population cible¹¹⁻¹⁴*Données de la littérature*

La courbe d'évolution du taux d'incidence du cancer du sein au cours du temps a été ajustée sur les données du réseau Francim (Defossez, 2019) puis poursuivie pour projeter le nombre de cas incidents sur les années 2020 à 2024.

Tableau 20. Projection de la population cible jusqu'à 2024

Projection de la population	2020	2021	2022	2023	2024
Evolution annuelle du nombre de cas (en %)	-	0,56%	0,55%	0,55%	0,55%
Population cible	1 127	1 134	1 140	1 147	1 153

► Scenarios comparés

Pour l'évaluation de l'efficacité de KADCYLA dans le cancer du sein HER2+ au stade adjuvant, HERCEPTIN et ses biosimilaires sont les seuls comparateurs cliniquement pertinents identifiés. Les deux formulations en SC et en IV ont été considérées comme équivalentes et regroupées.

L'analyse d'impact budgétaire compare un scénario correspondant à la prise en charge actuelle au stade adjuvant fondé sur l'utilisation d'HERCEPTIN et ses biosimilaires (scénario SANS) à un scénario intégrant l'arrivée sur le marché de KADCYLA (scénario AVEC).

¹¹ Defossez G. Le Guyader-Peyrou S., Uhry Z., Grosclaude P. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. 2019 Février.

¹² Réseau ONCOL-languedoc Roussillon. Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique. 2013 janv

¹³ Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy : results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 1 juin 2005 ; 23(16) : 3676-85

¹⁴ Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Manikhas A., Lluch A., Tjulandin S. et al. neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) : a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Lond Engl. 30 janvier 2010 ; 375(9712) : 377-84

Analyse HAS

Les choix structurants retenus sont adaptés à l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire.

6.3. Méthode et hypothèses**► Description générale**

Il s'agit d'un modèle à cohortes incidentes successives.

Les patientes rentrent dans le modèle dans l'état iDFS, et évoluent de la même façon que dans le modèle d'efficience (mêmes états de santé, mêmes probabilités de transition).

Analyse HAS

Toutes les remarques présentées dans l'analyse de l'efficience concernant la modélisation s'appliquent à l'AIB.

► Parts de marché

Dans le scénario SANS, HERCPETIN est le seul traitement adjuvant disponible et il dispose de l'intégralité des parts de marché

Dans le scénario AVEC, il est supposé une progression continue et importante des parts de marché de KADCYLA, compte tenu du fait qu'une ATU de cohorte est en cours et qu'il est déjà mentionné dans les recommandations internationales du NCCN. Il n'est pas attendu une substitution complète du fait d'une toxicité un peu plus importante.

Tableau 21. Parts de marché retenues par l'industriel

	2020	2021	2022	2023	2024
Scénario SANS					
KADCYLA	-	-	-	-	-
HERCEPTIN	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Scénario AVEC					
KADCYLA	■	■	■	■	■
HERCEPTIN	■	■	■	■	■

Analyse HAS

Les hypothèses du laboratoire sont acceptables. Il n'est jamais fait mention des biosimilaires à proprement parlé, mais ceux-ci sont au même prix que l'HERCEPTIN, il n'est donc pas nécessaire de les distinguer.

6.4. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées correspondent à celles présentées dans le cadre de l'analyse d'efficience, en revanche les coûts unitaires ont été valorisés selon la perspective de l'assurance maladie

et peuvent donc différer entre les deux analyses. Les résultats des analyses n'ont pas été actualisés. Les données de coût entrées dans le modèle sont exprimées en Euros₂₀₁₉.

Les coûts mensuels par patients appliqués dans le modèle d'impact budgétaire sont présentés dans le tableau ci-dessous. Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts liés aux traitements étudiés (coûts d'acquisition et d'administration des produits, coûts du suivi, coûts associés aux effets indésirables), aux coûts liés à la pathologie, aux coûts liés aux soins de fin de vie, aux coûts des traitements consécutifs (acquisition, administration, suivi).

Tableau 22. Coûts appliqués par cycle d'un mois dans les différents états du modèle.

	Bras KADCYLA	Bras HERCEPTIN
iDFS et patient traité		
Coût d'acquisition		1 552 €
Coût d'administration (transport inclus)	618 €	618 €
Coût de suivi médical	274 €	278 €
Coût total des événements indésirables (appliqué une seule fois à chaque patient)	300,38 €	82,35 €
Total		2 448 €
iDFS et patient non traité		
Coût de suivi médical	60 €	60 €
Total	60 €	60 €
Récurrence non-métastatique		
Coût d'acquisition (1 ^{er} cycle)		3 903 €
Coût d'administration (1 ^{er} cycle)		1 231 €
Coût d'acquisition (cycles suivants)		3 385 €
Coût d'administration (cycles suivants)		618 €
Coût de suivi médical (1 ^{er} cycle) – écart lié à la biopsie	351 €	355 €
Coût de suivi médical (cycles suivants) – écart lié à la biopsie	274 €	278 €
Total 1^{er} cycle	5 484 €	5 489 €
Total cycles suivants	4 277 €	4 282 €
Rémission		
Coût de suivi médical		18 €
Récurrence métastatique précoce		
1 ^{re} ligne (acquisition, administration et suivi)		6 971 €
2 ^e ligne (acquisition, administration et suivi)		6 627 €
Récurrence métastatique tardive		
1 ^{re} ligne (acquisition, administration et suivi)		6 126 €
2 ^e ligne (acquisition, administration et suivi)		7 111 €
Décès		
Coût des soins de fin de vie		4 016 €

Analyse HAS

Le coût de suivi médical des patientes en récurrence non métastatique est différent suivant que les patientes aient reçu KADCYLA ou HERCEPTIN précédemment. Ceci s'apparente à une erreur de programmation, sans impact important sur les résultats. Dans ce même état, aucune prise en charge des événements indésirables n'est considérée. L'impact est inconnu.

6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire► **Populations rejointes simulées par le modèle****Tableau 23. Populations rejointes dans les deux scénarios simulés**

Population d'intérêt	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Population cible	1127	1134	1140	1147	1153	
Scénario SANS						
KADCYLA	--	--	--	--	--	
HERCEPTIN	1127	1134	1140	1147	1153	
Scénario AVEC						
KADCYLA						
HERCEPTIN						

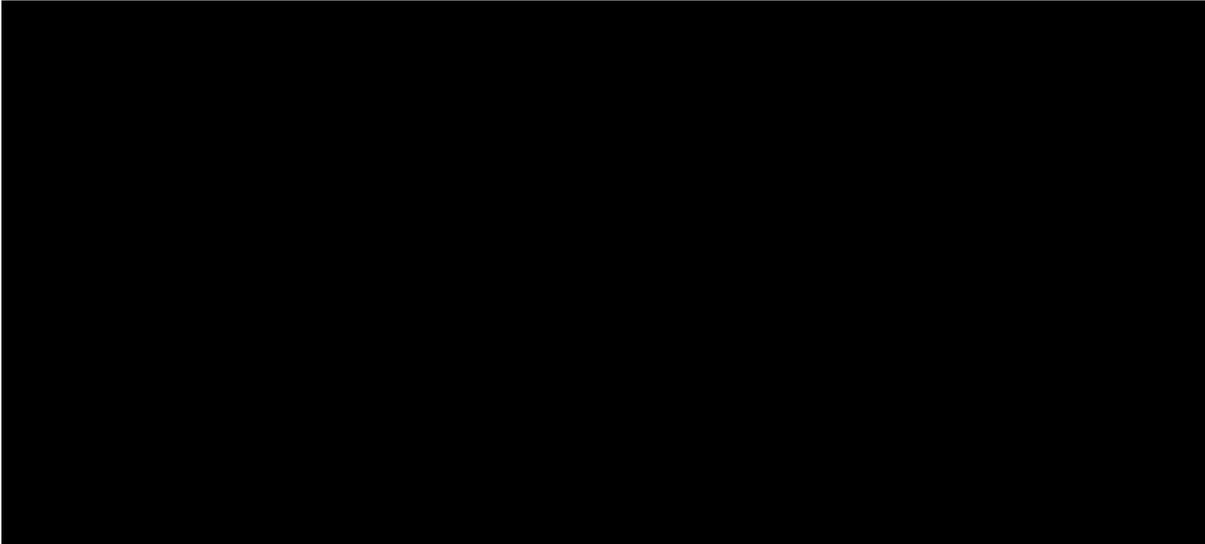
► **Impact budgétaire par poste****Tableau 24. Impact budgétaire par poste de coût**

	2020	2021	2022	2023	2024	Cumulé
Acquisition						
Administration	31 803 €	77 088 €	58 448 €	36 602 €	33 376 €	237 316 €
Suivi des traitements	- 3 694 €	17 548 €	402 498 €	83 529 €	136 140 €	636 022 €
Suivi médical (rémision)	0	0	- 8 €	- 649 €	- 2 746 €	- 3 402 €
Prise en charge des EI	144 806 €	209 826 €	211 034 €	212 242 €	213 450 €	991 357 €
Traitements consécutifs (récurrence métastatique)	- 56 963 €	- 1 470 987	- 4 447 863 €	- 7 712 017 €	- 10 749 049 €	- 24 436 909 €
Coûts des soins palliatifs	836 €	- 10 456 €	- 48 626 €	- 98 628 €	- 144 431 €	- 301 305 €
Total						
Impact budgétaire par patient éligible						

► **Impact budgétaire**

L'impact budgétaire cumulé à 5 ans est de [REDACTED] €, soit [REDACTED] € en année 1, [REDACTED] € (année 2), [REDACTED] € (année 3), [REDACTED] € (année 4) et [REDACTED] € (année 5).

Figure 8. Impact budgétaire



6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

L'industriel a réalisé des analyses de sensibilités univariées sur la taille de la population cible et sur les différents postes de coûts (variation arbitraire de +/- 20%).

Une variation de +/- 20% de la taille de la population cible fait varier l'impact budgétaire du même ordre. Les autres analyses déterministes ne sont pas interprétables (variation des paramètres bras par bras).

Les résultats des analyses de sensibilité sur le prix sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 25. Analyse de sensibilité sur le prix de KADCYLA

	2020	2021	2022	2023	2024	Cumulé	Variation
Ref	████████	████████	████████	████████	████████	████████	NA
- 10%	████████	████████	████████	████████	████████	████████	-14%
- 5%	████████	████████	████████	████████	████████	████████	-7%
+ 5%	████████	████████	████████	████████	████████	████████	+7%

Trois autres scenario ont été conduits, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 26. Analyse de scenario de l'AIB

Scenario	Impact budgétaire cumulé	Variation
Référence	██████████	NA
Part de marché de KADCYLA à 85% dès la 1 ^{re} année	██████████	+ 5%
Partage des flacons	██████████	+ 3%
Coût d'acquisition théorique d'HERCEPTIN (depuis analyse PMSI)	██████████	- 11%

Analyse HAS

Les analyses de sensibilité déterministes n'ont pas été conduites de manière à pouvoir interpréter les effets de la variation des coûts de prise en charge inclus dans le modèle.

7. Annexe 6 – 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 avec une présentation devant le groupe technique économique le 22 avril 2020.

Analyse médico-économique de KADCYLA (trastuzumab emtansine) en traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2 positif avec maladie résiduelle invasive, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2

Échange technique

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, 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 doive(nt) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Généralités

- 1) Merci de fournir le détail des réponses des experts au questionnaire décrit en annexe 1, ainsi que le nom des experts sollicités.
- 2) Pourquoi l'essai KATHERINE a-t-il été réalisé en ouvert ?
- 3) On observe que différents critères de jugements sont utilisés dans les études portant sur les traitements du cancer du sein, notamment en fonction du stade de la maladie. Pourriez-vous expliciter les différences de définition entre iDFS, EFV, et PFS ? Sont-ils plus ou moins restrictifs ?
- 4) Données externes HERA et BCIRG : s'agit-il exclusivement de patientes sans réponse pathologique complète, comme celles de l'essai KATHERINE ? Autrement, dans quelle mesure ces données sont-elles comparables, étant donné que les patients sans réponse complète sont plus à risque de progression ?
- 5) **Il est attendu que toutes les courbes Kaplan-Meier soient présentées avec le nombre de patients à risque sous la figure.**
- 6) Etude PMSI : les patientes incluses sont-elles considérées comme non-pCR ?
- 7) Il est attendu une discussion des différences entre les profils de tolérance de Kadcyla et Herceptin.

Structure du modèle

- 8) Pourquoi ne pas avoir modélisé un état « patientes longues répondeuses » sur lequel serait uniquement appliquée une probabilité de décès ?

Estimation des probabilités de transition

Probabilité de décès

- 9) Pouvez-vous confirmer que la probabilité de décès dans l'état iDFS est estimée sur la mortalité en population générale ? Si oui, il est attendu une justification de cette hypothèse (littérature, avis d'expert...).
- 10) Il est attendu une justification quant à l'hypothèse d'un risque de décès identique entre les états iDFS, récurrence non-métastatique et 1^{re} récurrence métastatique. Sans argumentation solide, l'introduction d'un surrisque de décès lié à la rechute dans l'analyse de référence est attendu.
- 11) Une présentation synthétique est attendue (sous forme de tableau par exemple) rappelant les hypothèses retenues pour les probabilités de décès associées à chaque état, ainsi que la justification associée.

Probabilités dans l'état iDFS (Cure model)

- 12) Pouvez-vous présenter les extrapolations obtenues à partir des modèles standards sur une échelle de temps plus longue. Il est attendu un tableau qui présente pour chaque modèle paramétrique le pourcentage de patientes iDFS au court du temps. Les simulations du bras Herceptin seront discutées à partir des données de long terme disponibles.
- 13) Un graphique est attendu permettant de voir l'évolution de la iDFS simulée par les modèles standards et par le *cure model*.
- 14) **Le modèle retenu (cure model) est très insuffisamment justifié et décrit. En l'état, l'absence de transparence ne permet pas son analyse par la HAS.**
 - a. **Quel est le niveau de preuve de l'existence d'un plateau ? En l'absence d'un suivi suffisamment long dans l'essai KATHERINE, cette justification portera sur les données sous Herceptin extraites de HERA et BCIRG-006. Quelle est la durée d'observation d'un plateau ? Sur combien de patients est-il observé ? Il est attendu une description des censures (fin de suivi ou non).**
 - b. **Quels sont les arguments sur la physiopathologie, la biologie, le mécanisme d'action, en faveur d'une fraction de patients longs répondeurs ?**
- 15) La méthodologie que vous appliquez ne s'apparente-t-elle pas davantage à de la calibration qu'à un véritable cure model ?
 - a. S'il s'agit effectivement d'un cure model, la nature du modèle (mixture / non-mixture) doit être clairement précisée et justifiée, et la courbe de survie sans maladie invasive retenue doit être spécifiée afin de bien comprendre comment est intégré le taux Tx(m).
 - b. Des covariables ont-elles été intégrées, et si non pourquoi ?
 - c. Ce type de modèle permettant d'estimer un effet à court terme et un effet à long terme, il est attendu que les résultats du *cure model* en termes d'effet relatifs chez les patientes longues répondeuses et chez les patientes non répondeuses soient clairement présentés, y compris en termes de significativité statistique.
- 16) **Quelle est la hauteur du plateau simulé dans les deux bras, c'est-à-dire la proportion totale simulée de patientes longues répondeuses sur la population ITT ? Dans le bras Herceptin, ce résultat est-il cohérent avec les données de long terme disponibles ?**
- 17) **Pouvez-vous expliciter comment est intégrée l'hypothèse d'un effet traitement décroissant dans la modélisation ?**

Probabilités dans l'état iDFS (autres questions)

- 18) **Méthode d'ajustement : l'hypothèse de risque proportionnel n'est pas vérifiée en début de suivi, mais les courbes log cumulé sont clairement parallèles à partir d'un certain point. Pourquoi ne pas avoir envisagé de modéliser la iDFS en deux morceaux ? Une analyse de sensibilité est attendue adoptant un modèle à deux morceaux.**
- 19) Il est fait l'hypothèse que les rechutes avant 18 mois sont toutes métastatiques, or dans l'essai KATHERINE toutes les rechutes précoces ne l'étaient pas forcément. Il est attendu la description des récurrences précoces telles qu'observées dans l'essai : nombre de récurrences précoces métastatique ou non par bras de traitement. Il est attendu qu'un scénario utilisant les données observées soit conduit afin de connaître l'impact de cette hypothèse.
- 20) Quel est le rationnel (argument clinique, données) fondant le choix du 84^e mois pour arrêter l'effet du traitement et le choix d'une réduction linéaire s'étalant entre 48 et 84 mois ?
- 21) Il est attendu la présentation de la figure 17 avec l'ajout des données de l'étude BCIRG-006.
- 22) Figures 20 et 21, les HR sont supérieurs à 1 à trois temps différents. Merci d'interpréter ces résultats.

Probabilités de récurrences

- 23) Figure 23 : merci de confirmer qu'il s'agit bien de l'état « métastatique » pour lequel la probabilité de transition est de 0.076 et non de l'état non-métastatique ?
- 24) Survie sans rechute dans HERA, figure 24 : merci de préciser la source, à partir de laquelle le graphique a été extrait ? Quel délai était décrit dans HERA comme précoce (différence entre early et late) ?
- 25) Merci de préciser à quoi correspondent les valeurs du tableau 13, s'agit-il de médianes ?
- 26) Figures 25 et 26 : merci de préciser quelle courbe correspond à quelle transition dans les états métastatiques : 1^{re} ligne méta à 2^e ligne méta ; 1^{re} ligne métastatique à DC ; 2^e ligne métastatique à DC ?
- 27) **Une fonction exponentielle est appliquée à la courbe KM de la PFS de l'essai EMILIA or l'extrapolation n'apparaît pas très proche de la courbe KM de l'essai. D'autres fonctions paramétriques ont-elles été testées ? Quel est l'impact d'un changement de fonction pour l'extrapolation de ces données ?**

Répartition des traitements dans les lignes ultérieures

- 28) Dans le tableau 27, il est indiqué que le lapatinib n'est utilisé qu'en 2^e ligne métastatique, alors que dans le tableau 26 il est indiqué qu'il est utilisé dès la 1^{re} ligne métastatique. Merci d'indiquer quelle information est correcte.
- 29) Merci de préciser dans les tableaux 26 et 28 si le lapatinib est utilisé en association à Herceptin, comme indiqué dans le tableau 27.

Mesure et valorisation de la qualité de vie

- 30) Quelle est la référence pour la désutilité de la pneumonie ? il est indiqué « moyenne des valeurs de la littérature » or la valeur est différente des autres.

Mesure et valorisation des coûts

- 31) Durée de traitement : il est attendu une comparaison de la durée de traitement simulée pour Herceptin à celle observée dans KADor.
- 32) **L'utilisation d'une méthode homogène est attendue pour l'estimation des coûts d'acquisition et d'administration des deux produits en analyse de référence. Le recours aux données issues du PMSI pour Herceptin peut être introduite en analyse de sensibilité. Par ailleurs, Il est attendu plus de détails sur l'analyse PMSI et la méthode de calcul utilisée pour obtenir les coûts associés à Herceptin.**

- 33) Après rechute non métastatique, il est indiqué la reprise d'une chimiothérapie anti-HER2+ et la reprise d'un traitement adjuvant par trastuzumab. Seul un traitement adjuvant à base d'Herceptin est finalement appliqué, pourquoi ? Pourquoi Herceptin en traitement adjuvant après rechute non métastatique est donné sur 18 cycles et non pas 14 cycles ?
- 34) p/83 : pouvez-vous confirmer qu'il s'agit d'une coquille et qu'en fait les fréquences de suivi médicale au stade métastatique sont identiques à celles définies au stade iDFS traité ?
- 35) Merci de justifier la non prise en compte du transport avec un véhicule personnel, compte tenu de la perspective choisie. Aussi, merci de justifier la non prise en compte du transport des patients dans les coûts de suivi médical, alors qu'il est supposé que les actes de biologie ne soient pas réalisés au domicile du patient.
- 36) Pourquoi les coûts de suivi en rémission sont-ils de 15,39€/mois sur 5 ans puis 9,17€/mois dans le rapport p.88, alors qu'ils sont de 20,95€/mois dans le modèle Excel ?
- 37) Pouvez-vous justifier l'estimation du coût de suivi en 2^e ligne métastatique précoce (3809,67€/mois) qui semble faible par rapport aux autres coûts métastatiques de l'ACR et qui ne correspond pas au coût appliqué dans l'AIB (6977,46€/mois) ?
- 38) Pouvez-vous clarifier la méthode de calcul des coûts de suivi dans l'état iDFS ? En effet, le modèle excel distingue les années 1-2 des années suivantes. Or la seule distinction mentionnée dans le rapport est en fonction du traitement ou non (à l'exclusion des analyses de sensibilité déterministes qui mentionnent la distinction en fonction du temps) ? D'autant plus que la première période décrite de 1 à 2 ans dans le modèle et les analyses de sensibilité ne correspondent pas au temps sous traitement par le traitement adjuvant.

Validation

- 39) Il est attendu que soient comparées les données de SG obtenues via le modèle et celles observées dans l'essai. Merci de discuter et justifier ces résultats.
- 40) Il est attendu une validation des sorties du modèle pour le bras Herceptin en termes de survie (iDFS, SG) par rapport à toutes données disponibles via la littérature (discussion + justification).**
- 41) A partir de la figure 28, discuter de la validité de la décroissance des HR annualisés issus de la simulation par rapport aux HR issus des études HERA et BCIRG-006 dont la décroissance est nettement moins visible. Dans l'idéal, cette discussion reposera sur une analyse quantitative des 3 séries de HR.

Analyses de sensibilité

- 42) Aucune analyse de sensibilité n'est présentée permettant de tester l'impact des choix méthodologiques faits pour modéliser l'iDFS (méthode standard vs cure model, choix d'un modèle paramétrique différent dans le cure model, etc.). Il est attendu une exploration solide de l'incertitude sur la méthode d'estimation de la iDFS.**
- 43) De la même manière, il est attendu une exploration solide de l'incertitude sur les hypothèses de modélisation dans les autres états du modèle.**
- 44) Une analyse de sensibilité est proposée testant le maintien de l'effet traitement dans le temps. En miroir, une analyse est attendue testant un arrêt des effets traitement avant 84 mois.
- 45) Dans les analyses de sensibilité univariées déterministes, il est attendu que les effets de la variation d'un paramètre qui s'applique de la même manière dans les deux bras soient testés en faisant varier ce paramètre de manière simultanée dans les deux bras (p. ex. si le coût des EI varie, il variera dans les deux bras de manière simultanée, idem pour les scores d'utilité ou les probabilités de transition).

Impact budgétaire

Valorisation des coûts

46) Certaines différences ont été observées entre les coûts mensuels intégrés dans l'AIB et les coûts mensuels intégrés dans l'ACR. Il est attendu que toutes les différences qui ne sont pas associées au changement de perspective soient corrigées afin que les coûts mensuels des deux analyses soient homogènes.

Par exemple :

- Le coût d'acquisition pour Kadcylla est de [REDACTED] par cycle de traitement dans l'ACR alors qu'il est de [REDACTED] dans l'AIB.
- Les coûts d'administration sont simplifiés dans l'AIB : ils ne semblent pas prendre en compte les différences à partir du 2nd cycle avec l'hospitalisation complète en cas d'association avec un taxane (application du coût PMSI pourtant spécifique au traitement adjuvant).
- En récurrence non métastatique, l'ACR prévoit que les patients reçoivent Herceptin, y compris lorsqu'ils ont reçu Kadcylla en iDFS. Les coûts mensuels sont identiques, estimés à [REDACTED]. Dans l'AIB, les coûts de la récurrence sont identiques aux coûts iDFS avec des parts de marché pour Kadcylla.

Documents support de l'analyse critique

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

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 13/12/2019) ;
- Rapports techniques des modèles d'efficience et d'impact budgétaire (version 13/12/2019) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version 13/12/2019)
- Rapports techniques des modèles d'efficience et d'impact budgétaire , version actualisée du 16/03/2020 ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel, versions actualisées du 16/03/2020 ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 16/03/2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Annexes des analyses ;
- Bibliographies des rapports techniques.

Bibliographie

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

~



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

ISBN n° 978-2-11-155648-5