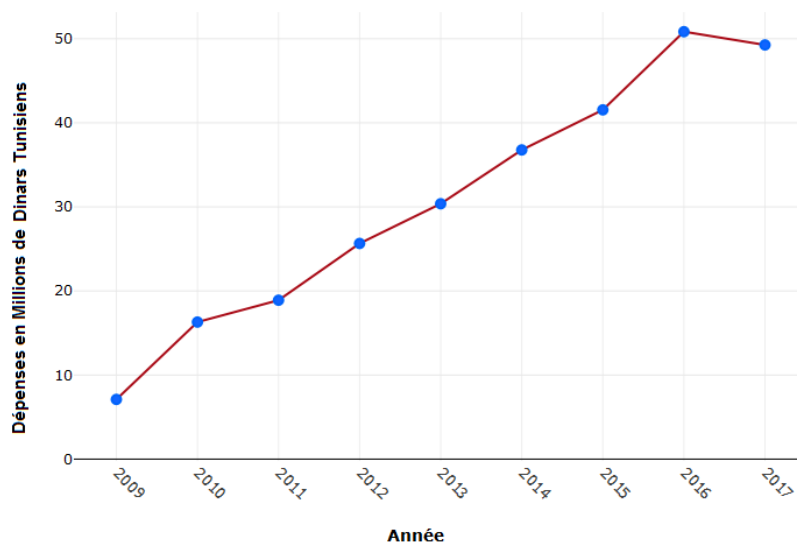


## Le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé

### Contexte et objectif :

En Tunisie, Herceptin® (Trastuzumab), premier agent à cibler le cancer du sein HER2 positif, a eu son AMM en 2008 dans l'indication cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé et plus récemment au stade métastatique.

Le produit représente une dépense d'environ 50 millions dinars par année pour la CNAM, ce qui le place en tête des dépenses pharmaceutiques avec une dépense cumulée d'environ **280 millions de dinars** depuis son lancement.



### **Herceptin® : Evolution annuelle des dépenses de la CNAM pour la période 2009-2017**

Dans ce contexte, la CNAM a commissionné l'Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) pour mener une analyse d'efficacité et une évaluation du bénéfice net en santé du trastuzumab dans l'indication cancer du sein précoce et localement avancé.

Le laboratoire Roche a été sollicité pour soumettre une étude coût-efficacité de **Herceptin®** dans le contexte Tunisien. Aucune étude pharmaco-économique n'a été soumise à ce jour.

Un groupe de travail et un groupe de lecture pluridisciplinaires ont été mis en place par l'INEAS pour le développement du présent avis. Il s'agit d'une synthèse des données scientifiques probantes à travers une revue de la littérature nationale et internationale (avis d'évaluation des technologies de santé, revues systématiques et guides de pratique clinique) permettant de statuer sur le bénéfice net en santé du trastuzumab dans l'indication évaluée. Les recommandations de la société tunisienne d'oncologie médicale ont été également comparées par rapport aux recommandations internationales.

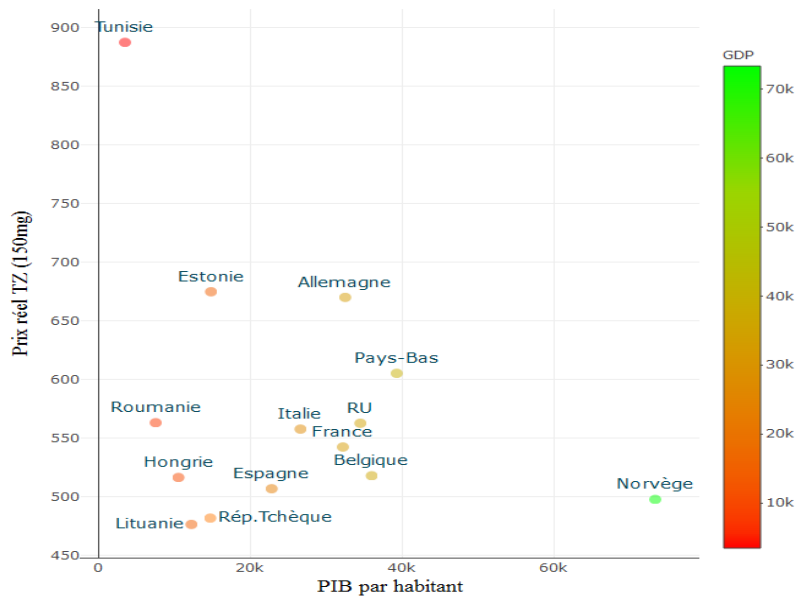
Une comparaison internationale des prix de **Herceptin®** et une estimation du ratio coût-efficacité dans cette même indication ont été réalisées.

**Bénéfice Net en Santé**

Le trastuzumab chez la femme porteuse d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé représente une alternative thérapeutique utile pour la société dont le bénéfice clinique a été démontré dans des études de niveau de preuve élevé. Le traitement réduit la mortalité due au cancer du sein d'un tiers mais il multiplie par cinq le risque de toxicité cardiaque par rapport à la chimiothérapie standard. Le bénéfice risque a été considéré favorable par l'autorité réglementaire en Tunisie.

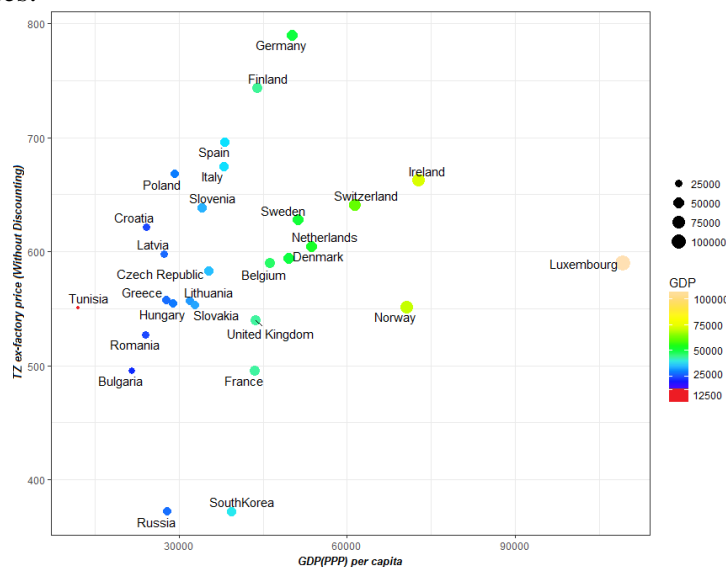
**Comparaison internationale des prix**

La figure suivante présente le prix d'acquisition de **Herceptin®** par la PCT en Tunisie (**2015**) et par un échantillon de pays Européens en fonction du PIB. La Tunisie présente le prix d'acquisition et le rapport Prix/PIB les plus élevés parmi cet échantillon.



Prix **Herceptin®** IV 150 mg en fonction du PIB (2015)

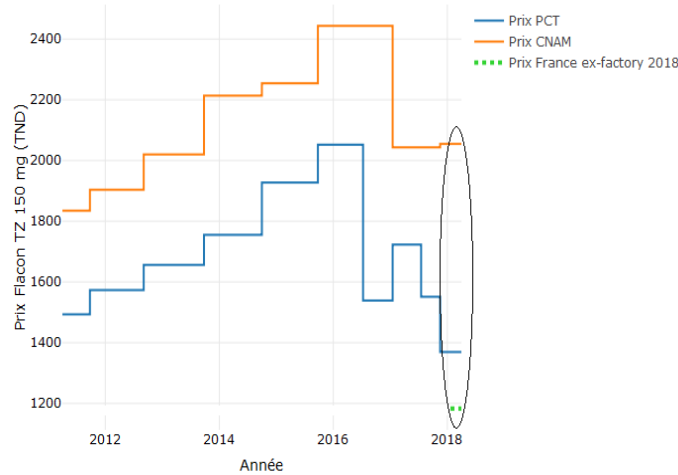
La figure suivante situe le prix d'acquisition de **Herceptin®** par la PCT en Tunisie en **2018** (après toutes les remises appliquées) en fonction du PIB-PPA\*\* par rapport à son prix d'acquisition **non remisé** de plusieurs pays européens et asiatiques.



Prix 2018 **Herceptin®** en fonction du PIB-PPA/habitant\*\*

Le prix d'acquisition PCT 2018 est plus élevé que le prix d'acquisition dans de nombreux pays à revenu par habitant nettement plus élevé.

L'évolution du prix d'acquisition de **Herceptin®** par la PCT et l'évolution parallèle de son prix d'acquisition par la CNAM sont présentées dans la figure suivante. La marge appliquée est relativement constante jusqu'à 2016 puis des variabilités apparaissent. Le prix en 2018 reste plus élevé que celui de la France.



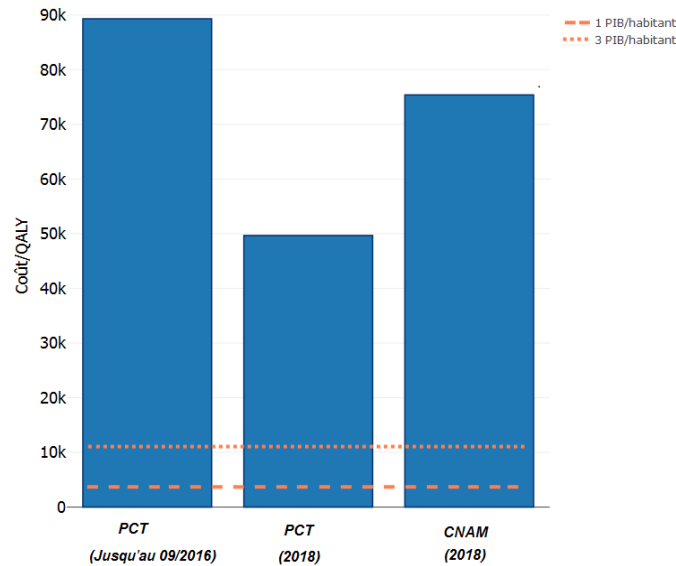
**Evolution du prix selon la PCT et la CNAM (TND)/France**

**Etude coût-efficacité :**

A défaut d'un modèle économique fourni par le laboratoire, l'INEAS a procédé à une revue systématique des études pharmaco-économiques effectuées dans des contextes économiquement proches. Le modèle réalisé en Amérique Latine a été retenu. L'évolution des ratios coût-efficacité, qui ont été estimés à partir d'une adaptation partielle du modèle retenu, est présentée ci-dessous. Le ratio coût-efficacité est conventionnellement exprimé en coût par QALY\* (Années de vie gagnées pondérées par la qualité). Un seuil défini selon l'OMS à 3 fois le PIB par habitant permet d'accepter ou de rejeter une intervention en fonction de son ratio coût-efficacité.

L'évaluation médico-économique montre qu'**Herceptin®** n'est pas coût-efficace à son prix de vente actuel en Tunisie. Pour atteindre le seuil d'efficience recommandé par l'OMS selon le prix d'achat PCT, une remise du prix de **78 %** serait nécessaire soit **290,704 TND/flacon (au lieu de 1384,306 TND)**.

	<b>Prix d'acquisition</b>	<b>Ratio coût-efficacité</b>	<b>Seuil d'efficience</b>
<b>PCT (2009-2016)</b>	1742,85 TND	159 830,42 TND/QALY	<b>8,36 fois</b>
<b>PCT 2018</b>	<b>1384,306 TND</b>	120 426,54 TND/QALY	<b>4,5 fois</b>
<b>CNAM 2018</b>	2054,625 TND	182 773,80 TND/QALY	<b>6,8 fois</b>



### Coût/QALY et seuils d'efficience

Malgré les limites de l'évaluation économique, la conclusion de non efficacité du trastuzumab à son prix de vente actuel en Tunisie est robuste dans tous les scénarios testés et dans les analyses de sensibilité. Ces résultats sont cohérents avec les résultats observés dans des pays à revenu par habitant proche. Le coût des médicaments importés étant indexé sur la parité dinars monnaies étrangères, une dépréciation éventuelle ultérieure du dinar Tunisien aggraverait l'inefficacité du Trastuzumab.

Ce premier avis de l'INEAS illustre comment l'évaluation des technologies de santé pourrait éclairer les décideurs dans la négociation des prix et dans les décisions de remboursement. Faute de recevoir une analyse économique de la part du laboratoire, l'INEAS a mis en œuvre une démarche méthodologique qui présente des limites. Toutefois ces limites ne remettent pas en cause les conclusions qui apparaissent robustes au vu des analyses de sensibilité. Ces résultats devraient apporter un éclairage nouveau pour soutenir les acteurs de la négociation de prix des biosimilaires d'**Herceptin®** en attendant que des appels d'offres soient possibles.

\*Le **QALY** est utilisé pour déterminer la valeur pécuniaire d'une intervention ou d'un traitement. Une année en bonne santé correspond à un QALY de 1 ; la mort correspond à un QALY de 0.

\*\***PIB-PPA** : PIB à parité du pouvoir d'achat