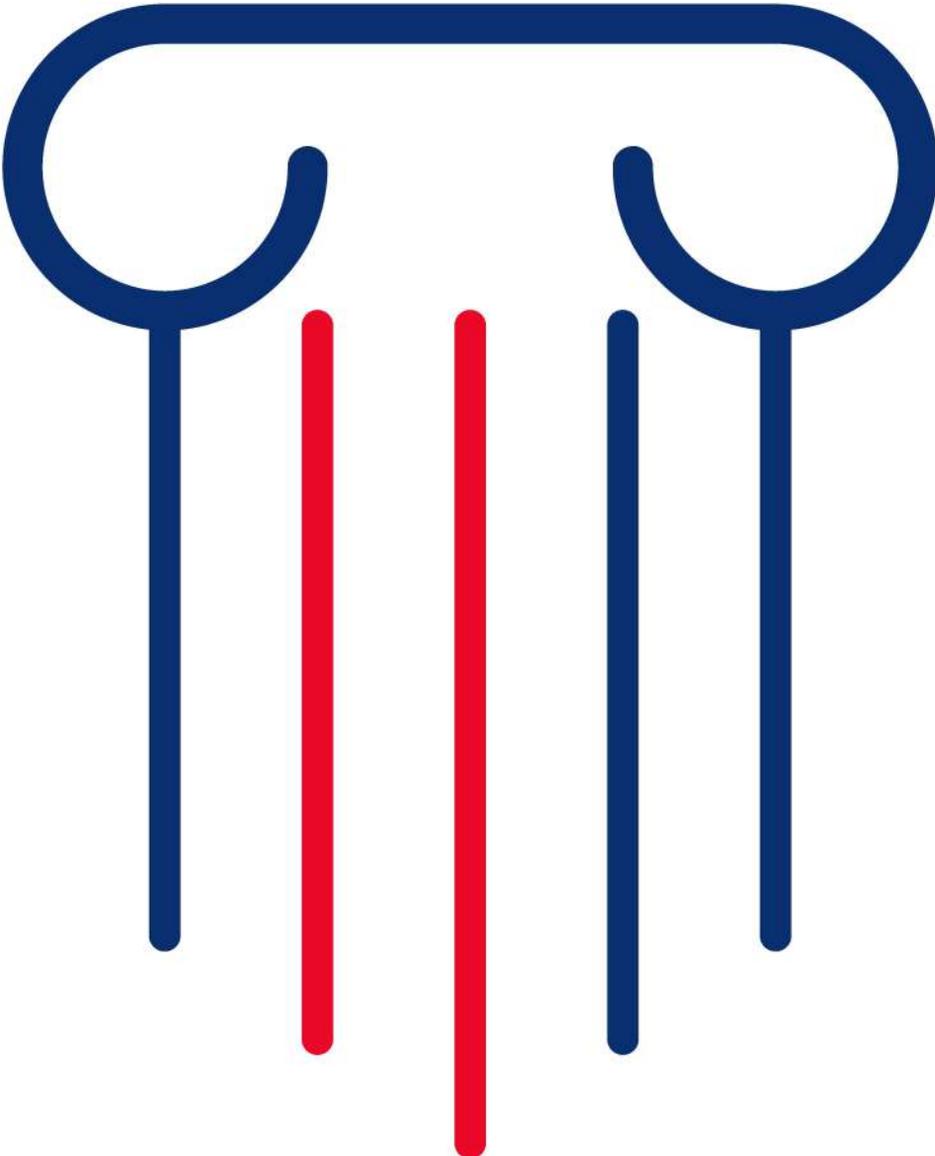




Avis d'Evaluation des Technologies de Santé

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



**L'Instance Nationale de l'Évaluation et de
l'Accréditation en Santé (INEAS)**

Avis d'Évaluation des Technologies de Santé

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

Juillet 2018

Edition : Juillet 2018

© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)

Site Internet : www.ineas.tn

ISBN : 978-9973-0935-1-6

EQUIPE PROJET

Auteurs

Dr Mouna JAMELEDDINE, *Chargée de la Direction de l'Evaluation des Interventions et des Technologies de Santé (ETS), INEAS – Contact : m.jameleddine@inasante.tn*

Dr Hela GRATI, *Chef de Service de l'Evaluation des Médicaments et des Dispositifs Médicaux, Direction ETS, INEAS*

Mme Marie Christine JEBALI, *Responsable du Service de l'Evaluation des Equipements Médicaux, Direction ETS, INEAS*

Collaborateurs

Pr Mokhtar KOUKI, *Ecole Supérieure de la Statistique et de l'Analyse de l'Information*

Mr Firas ZGUIR, *Ecole Supérieure de la Statistique et de l'Analyse de l'Information*

Recherche de l'information scientifique : Mr Khalil JLASSI, INEAS

Soutien documentaire : Mme Rania HASSOUNA, INEAS

Comité de lecture

La lecture externe est l'un des mécanismes employés par l'INEAS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes vérifient et valident l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre. L'INEAS remercie les membres du comité de lecture suivants :

Pr Mohamed HSAIRI, *Chef de service d'épidémiologie, Institut Salah Azaiez, Faculté de médecine de Tunis*

Pr Ag. Mouna AYADI OUARDA, *Service d'oncologie médicale, Institut Salah Azaiez, Faculté de médecine de Tunis, STOM*

Dr Nesrine MEJRI, *Service d'oncologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Faculté de médecine de Tunis, STOM*

L'INEAS remercie également la Société Tunisienne d'Oncologie Médicale (STOM) pour sa précieuse collaboration.

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'INEAS tient à remercier les personnes ressources suivantes (experts mobilisés par la GIZ dans le cadre du projet PACS) qui ont contribué à la préparation de cet avis en fournissant soutien, information et conseils :

Dr Iñaki GUTIERREZ IBARLUZEA, *OSTEBA, Basque Office for Health Technology Assessment, Pays Basque, Ministry for Health Basque Country*

Pr Mondher TOUMI, *Université Aix Marseille, France*

L'INEAS remercie également :

- Les agences d'évaluation des technologies de santé suivantes pour leurs précieuses contributions : AHTA, INESSS, KCE, LBI-HTA, MAHTAS, NECA et SBU.
- La CNAM, la PCT et la DPM pour leur soutien et les données qu'ils ont fournies tout au long de la réalisation de cet avis.
- Toutes les parties prenantes pour leurs commentaires qui ont été d'une grande utilité pour l'accomplissement de ce travail.

Direction générale : Pr Khaled ZEGHAL, INEAS

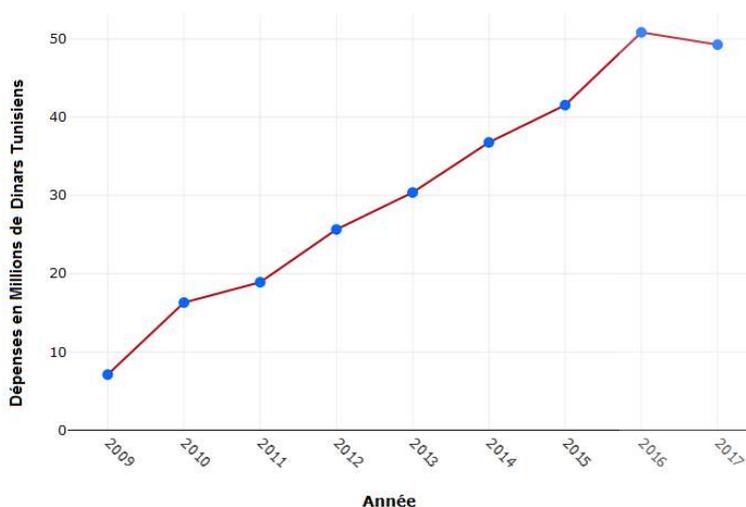
Déclarations de conflit d'intérêts : les auteurs de cet avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

RESUME

Contexte et objectif

Herceptin® (trastuzumab), premier agent à cibler le cancer du sein HER2 positif, a eu son autorisation de mise sur le marché en Tunisie 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 Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), ce qui le place en tête des dépenses pharmaceutiques avec une dépense cumulée d'environ **280 millions de dinars** depuis son lancement.



Evolution des dépenses annuelles de la CNAM pour Herceptin® (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'efficience 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 cliniques) permettant de statuer sur le bénéfice net en santé du trastuzumab dans l'indication évaluée.

Les recommandations de la Tunisienne d'Oncologie Médicale (SOTM) ont été également comparées par rapport aux recommandations internationales.

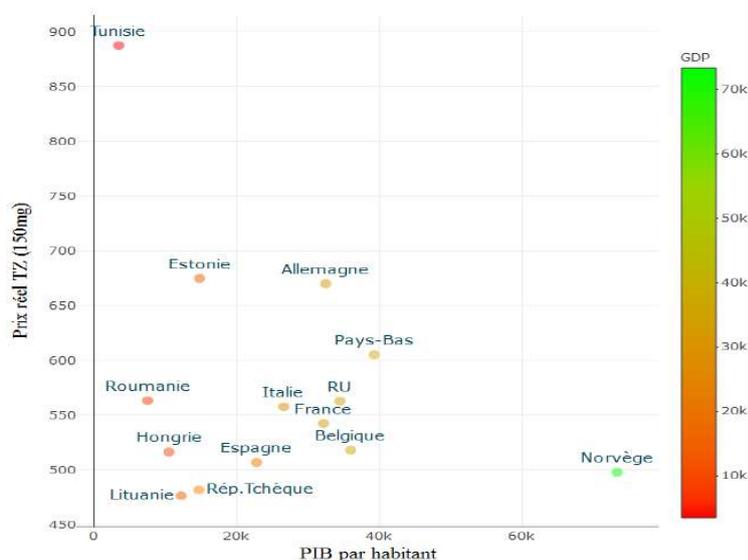
Une comparaison internationale des prix de Herceptin® et une estimation du ratio coût-efficacité dans cette même indication ont été réalisées.

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.

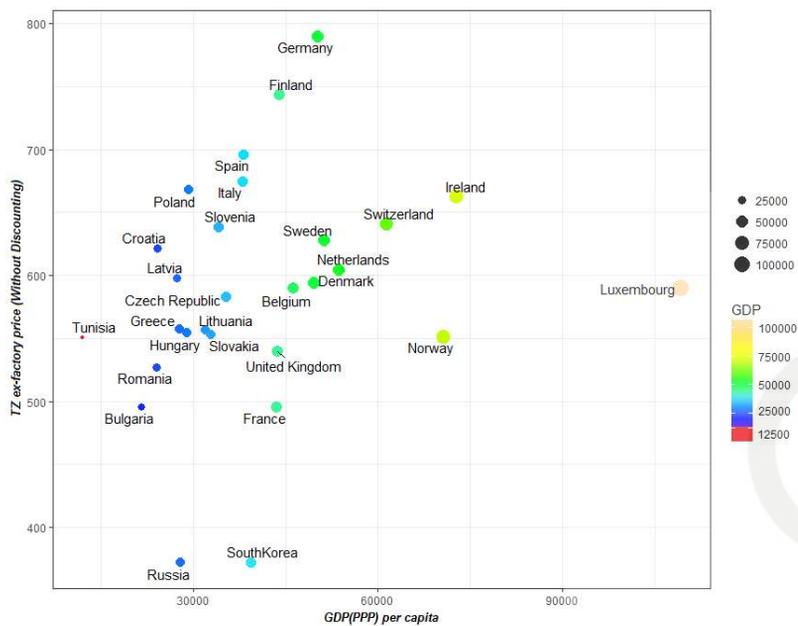
Comparaison internationale des prix

La figure suivante présente le prix d'acquisition de Herceptin® par la Pharmacie Centrale de Tunisie (PCT) en 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® en fonction du PIB (2015)

Le prix d'acquisition de Herceptin® par la PCT 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 est représenté dans la figure suivante.



Prix Herceptin® en fonction du PIB-PPA/habitant (2018)

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



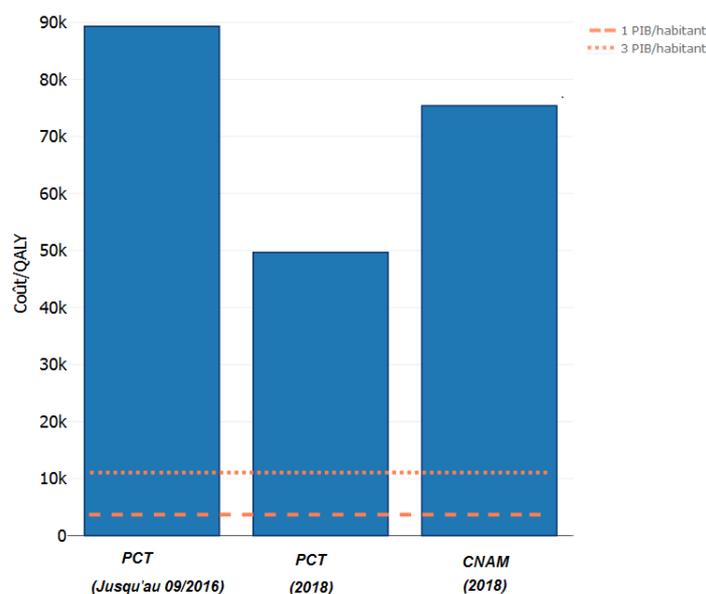
Evolution du prix selon la PCT et la CNAM (TND)/France

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'efficacité 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).

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



Coût/QALY et seuils d'efficacité

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.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PATHOLOGIE.....	1
TECHNOLOGIE	1
CONTEXTE ET OBJECTIF	2
BENEFICE NET EN SANTE	3
COMPARAISON INTERNATIONALE DES PRIX DE LA TECHNOLOGIE	11
ETUDE COUT-EFFICACITE	20
CONCLUSION.....	32
REFERENCES	33
ANNEXES	36

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AGREE II	Appraisal Guidelines for Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Health and Research Quality
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BCT	Banque Centrale de Tunisie
CCO	Cancer Care Ontario
CHS	Chimiothérapie standard
CHS-TZ	Chimiothérapie standard avec trastuzumab
CISH	Hybridation In Situ Chromogénique
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
DFS	Disease free survival
DPM	Direction de La Pharmacie et du Médicament
GPC	Guide de Pratique Clinique
HER2	Humain Epidermic Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
INEAS	Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé
FEVG	Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche
FLC 2.0	Ficha Lectura Critica 2.0
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
IJTAHC	International Journal of Technology Assessment in Health Care
LYS	Life Years Saved
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organisation Mondiale de La Santé
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PCT	Pharmacie Centrale de Tunisie
PIB	Produit Intérieur Brut
PIB-PPA	Produit Intérieur Brut à Parité de Pouvoir d'Achat
PRE	Pays à Revenu Elevé
PRFI	Pays à Revenu Faible et Intermédiaire
QALY	Quality Adjusted Life Years
RR	Risk ratio
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STOM	Société Tunisienne d'Oncologie Médicale
WTP	Willingness To Pay

TABLEAUX

Tableau 1	Comparaison des recommandations	6
Tableau 2	Prix réel négocié et prix affiché de Herceptin® IV 150 mg en Europe	12
Tableau 3	Résultats de l'enquête INEAS	14
Tableau 4	Données sur le prix <i>ex factory</i> 2018 de Herceptin® IV 150 mg et les PIB-PPA	16
Tableau 5	Evolution du prix d'acquisition de Herceptin® IV 150 mg par la PCT et la CNAM	19
Tableau 6	Récapitulatif des études coût-efficacité retenues	22
Tableau 7	Comparaison Tunisie/pays de l'Amérique Latine	27
Tableau 8	Evolution du prix d'acquisition de Herceptin® IV 150 mg par la PCT	27
Tableau 9	Estimation de l'ICER en Tunisie en considérant le prix PCT jusqu'à 09/2016	28
Tableau 10	Estimation de l'ICER en Tunisie en considérant le prix PCT 2018	28
Tableau 11	Estimation de l'ICER en Tunisie en considérant le prix CNAM 2018	29

FIGURES

Figure 1	Evolution des dépenses annuelles de la CNAM pour Herceptin® (2009-2017)	2
Figure 2	Diagramme de flux PRISMA des guides de pratique clinique	4
Figure 3	Diagramme des résultats de l'évaluation de la qualité des guides de pratique clinique	5
Figure 4	Forest plot de la survie sans maladie	9
Figure 5	Forest plot de la survie globale	9
Figure 6	Forest plot de l'insuffisance cardiaque congestive	9
Figure 7	Rapport bénéfice / risque du trastuzumab	10
Figure 8	Prix affiché de Herceptin® IV 150 mg en fonction du PIB (2015)	12
Figure 9	Prix réel de Herceptin® IV 150 mg en fonction du PIB (2015)	12
Figure 10	Prix <i>ex factory</i> Herceptin® IV 150 mg en fonction du PIB-PPA/habitant (2018)	17
Figure 11	Evolution du prix d'acquisition Herceptin® IV 150 mg par la PCT et la CNAM (CHF)	18
Figure 11 bis	Evolution du prix d'acquisition Herceptin® IV 150 mg par la PCT et la CNAM (TND)	18
Figure 12	Diagramme de flux PRISMA des études coût-efficacité	21
Figure 13	Modèle de Markov : états de santé et les transitions probables	25
Figure 14	Diagramme de Tornado : moyennes, maximums et minimums des pourcentages de variation dans tous les pays par rapport à l'ICER de référence	26
Figure 15	Courbes d'acceptabilité : probabilité de coût-efficacité du trastuzumab en fonction des seuils de volonté à payer (exprimés en nombre de PIB) dans les pays de LA	26
Figure 16	Coût/QALY et seuils d'efficience	29
Figure 17	Courbe d'acceptabilité pour le contexte Tunisien en considérant le prix d'acquisition PCT 2018	30

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente le deuxième cancer le plus courant au monde touchant 1,7 million de femmes chaque année. Depuis les dernières estimations de GLOBOCAN, l'incidence a augmenté de plus de 20 % et la mortalité de 14 % en 4 ans. Selon l'OMS, 570 000 patientes sont décédées de cette pathologie dans le monde en 2015. Les taux d'incidence sont plus élevés dans les régions les plus développées mais la mortalité demeure beaucoup plus élevée dans les pays à revenu faible, traduisant un écart en matière de détection précoce et d'accès aux traitements. Cette pathologie devient de plus en plus un fardeau dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) tout comme dans les pays à revenu élevé (PRE)^(1,2).

PATHOLOGIE

Selon le recensement du registre des cancer-Nord Tunisie pour la période 2007-2009, le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez les femmes et le 23^{ème} rang chez les hommes. Au total 2733 cas ont été enregistrés en très grande majorité chez les femmes (95,8%). L'âge moyen des femmes atteintes était de 52 ans ; 2/3 de ces femmes étaient âgées entre 40 et 64 ans et 15,6 % étaient âgées entre 15 et 39 ans. L'incidence standardisée était de 35,1/100 000 personnes-année chez les femmes. Elle est passée de 28,4/100 000 en 1994 à 38,2/100 000 personnes-année en 2009 et elle atteindra 57,8/100 000 personnes-année en 2024 selon les projections. Ces tumeurs sont diagnostiquées à un stade d'extension locale dans 35,8% des cas avec une taille moyenne de la tumeur de 3,0 cm \pm 1,99 cm, à un stade d'extension régionale dans 49,4 % des cas et au stade métastatique dans 13,9 % des cas. En plus des facteurs hormonaux et familiaux, les radiations ionisantes, l'obésité après la ménopause, la sédentarité, l'alimentation riche en matières grasses et la consommation d'alcool notamment chez les jeunes femmes constituent des facteurs de risque établis⁽³⁾.

Le cancer du sein est appelé *Human Epidermic Receptor* (HER2) positif lorsque les cellules cancéreuses surexpriment les récepteurs HER2 à leurs surfaces. Ces cancers ont tendance à être plus agressifs et plus résistants à la chimiothérapie standard, ce qui entraîne un pronostic moins favorable. Le gène HER2 est amplifié dans 15 à 25 % des cas^(4,5).

TECHNOLOGIE

Il existe classiquement trois volets thérapeutiques contre le cancer du sein, représentés par la chirurgie, la radiothérapie et le traitement pharmacologique systémique, associés à une prise en charge psychosociale. Le progrès de la recherche scientifique, notamment dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse, a permis le développement de la thérapie ciblée dont le mécanisme d'action intervient à un niveau précis du développement de la cellule tumorale⁽⁶⁾. Le trastuzumab a été le premier agent à cibler le cancer du sein HER2 positif. C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant spécialement conçu pour bloquer la protéine HER2, ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Cet anticorps se fixe ainsi sur le récepteur HER2 positif bloquant ainsi la division cellulaire⁽⁷⁾.

Un examen anatomopathologique et immunohistochimique de la tumeur permet de mettre en évidence le statut HER2 et de déterminer si un traitement par trastuzumab serait donc approprié.

En Tunisie, Herceptin® (DCI : trastuzumab) sous la forme de poudre pour perfusion IV (boîte de 1 flacon de 150 mg) a eu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2008 dans l'indication cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé et récemment dans l'indication cancer du sein HER2 positif au stade métastatique ⁽⁸⁾.

Il s'agit du premier poste de dépenses de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) ayant entraîné une dépense cumulée de 276,731 millions de dinars depuis son entrée dans le régime de base en 2008 jusqu'à la fin de l'année 2017.

CONTEXTE ET OBJECTIF

En date du 20 mai 2017, le directeur de gouvernance de la CNAM a commissionné l'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) pour une analyse pharmaco-économique et une évaluation du bénéfice net en santé du trastuzumab dans l'indication cancer du sein précoce et localement avancé.

La figure 1 représente l'évolution des dépenses depuis l'année 2009, date du premier remboursement par la CNAM de ce traitement, jusqu'à l'année 2017.

La dépense cumulée au cours de cette période s'élève à 276,731 millions de dinars.

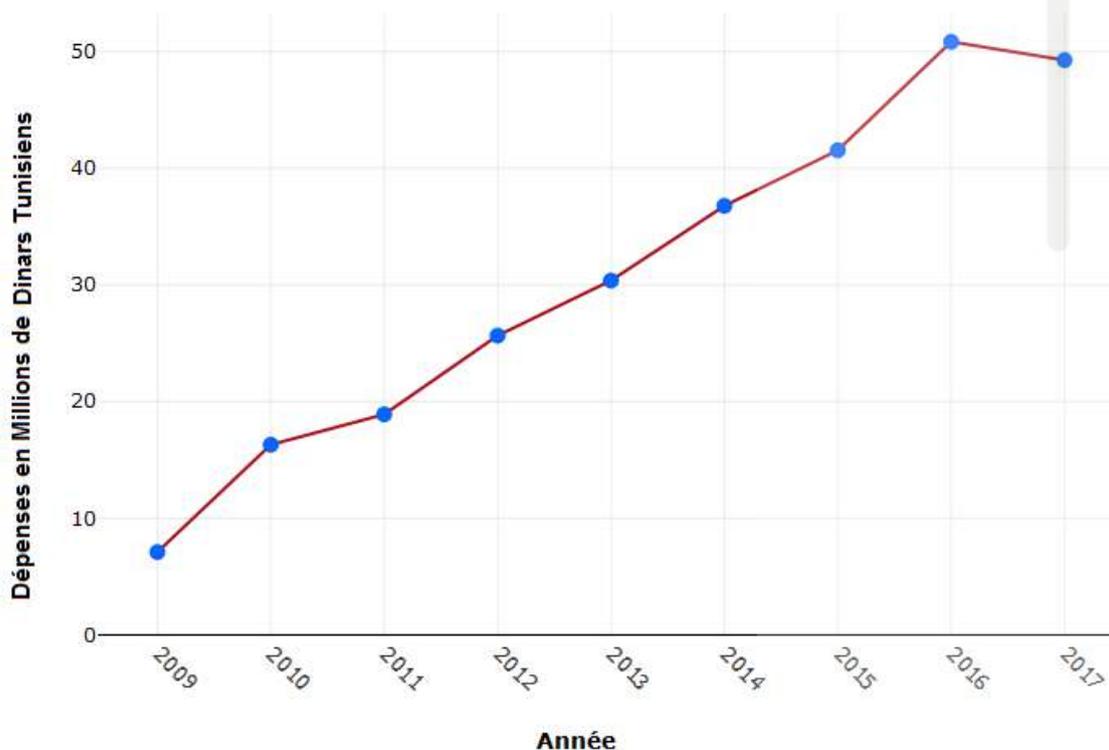


Figure 1 : Evolution des dépenses annuelles de la CNAM pour Herceptin® IV 150 mg (2009-2017)

Le laboratoire Roche a été sollicité pour soumettre une étude coût-efficacité comparant 12 mois de chimiothérapie standard pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif avec et sans trastuzumab dans le contexte Tunisien mais aucune étude pharmaco-économique n'a été soumise à ce jour.

Le présent avis d'évaluation des technologies de santé est une analyse critique basée sur une revue de la littérature permettant de :

- Présenter une synthèse des données probantes les plus récentes concernant le bénéfice net en santé du trastuzumab.
- Comparer et situer les recommandations du protocole de la Société Tunisienne d'Oncologie Médicale (STOM) concernant l'utilisation du trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif précoce et localement avancé par rapport aux recommandations internationales.
- Etudier l'efficacité du trastuzumab dans cette même indication

BENEFICE NET EN SANTE

1. Revue des guides de pratique clinique :

Une revue des guides de pratique clinique concernant le traitement du cancer du sein HER2 positif précoce et localement avancé a été menée.

- **Stratégie de recherche documentaire**

Une recherche systématique des guides de pratique clinique a été effectuée par un spécialiste en information de l'INEAS dans des sites d'agences gouvernementales et dans Guidelines International Network, dont l'INEAS est membre, et qui est garant de l'indépendance et de la qualité de ses publications. Une évaluation de la qualité méthodologique des guides retenus est effectuée ultérieurement. La stratégie de recherche est présentée à l'annexe A.

- **Critères de sélection**

La recherche s'est étalée sur les cinq dernières années allant de janvier 2013 à décembre 2017. Seuls les guides en anglais et en français ont été retenus.

Les mots clés suivants ont été utilisés : *HER2 positive, early breast cancer, locally advanced breast cancer, adjuvant therapy, clinical practice guidelines*.

La sélection des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs. Les divergences ont été réglées par consensus. En cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue.

Un diagramme de flux PRISMA illustrant le processus de sélection des études est présenté dans la figure 2.

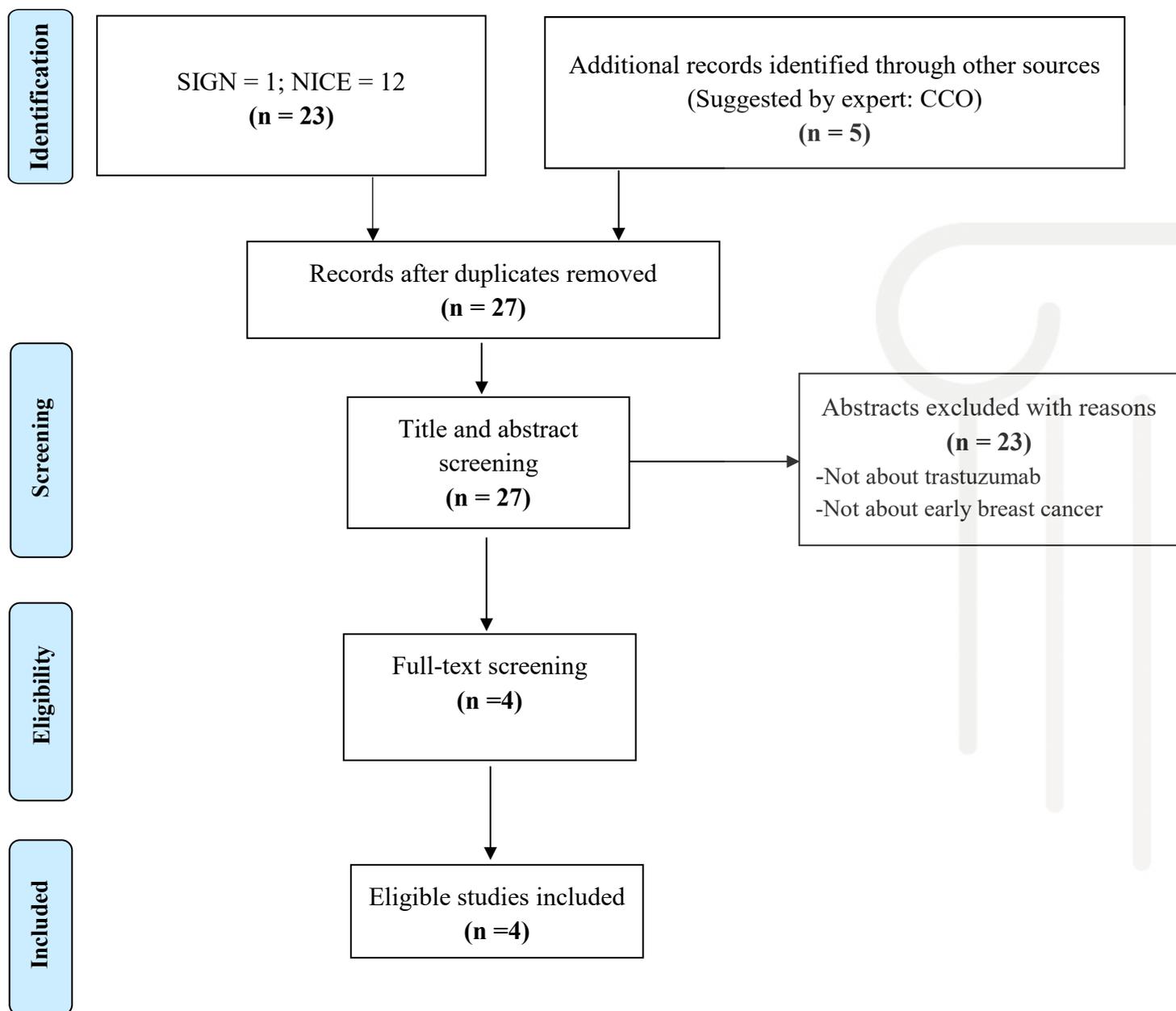


Figure 2 : Diagramme de flux PRISMA des guides de pratique clinique

• Résultats de la recherche

Quatre référentiels ont été retenus, tels que présentés dans le diagramme :

- « *Treatment of primary breast cancer* » publié par SIGN en 2013.
- « *Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and treatment* » élaboré par le NICE en 2009, mis à jour et publié en 2017.
- « *Optimal systematic therapy for early female breast cancer* » publié par le Cancer Care Ontario.
- « *Selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancers: An American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline adaptation of the Cancer Care Ontario clinical practice guideline* » publié sur le site de l'AHRQ en 2016.

L'évaluation de la qualité méthodologique de ces référentiels cliniques a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs à l'aide de l'outil AGREE II (Figure 3). Seuls les guides de pratique clinique ayant obtenu le plus haut score dans l'évaluation méthodologique à savoir celui du NICE et du SIGN ont été exploités dans notre rapport. Le détail de l'évaluation est présenté à l'annexe B.

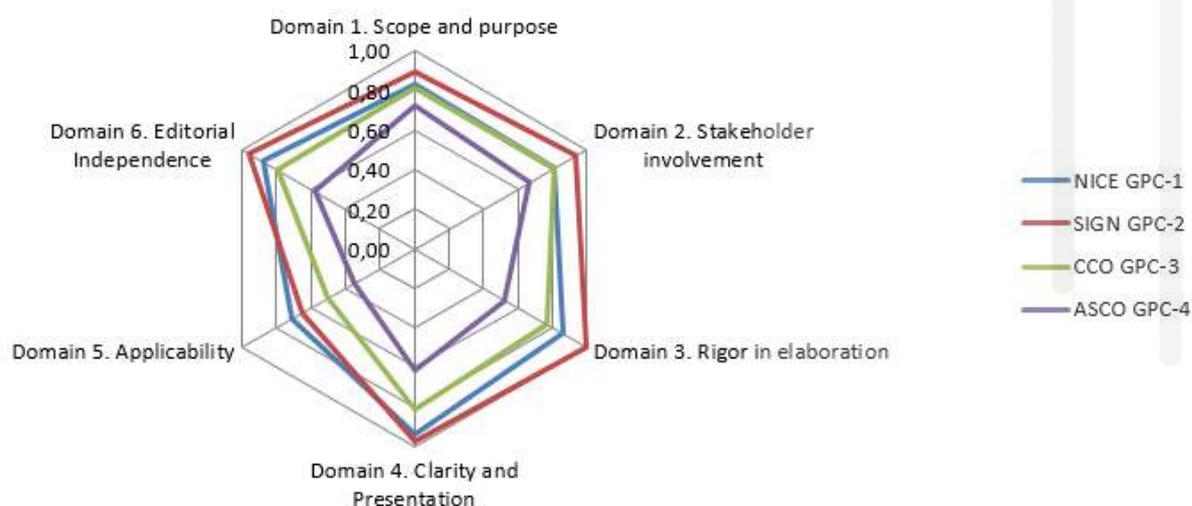


Figure 3 : Diagramme des résultats de l'évaluation de la qualité des guides de pratique clinique

1.1. Comparaison des recommandations

Les recommandations du protocole de la STOM ont été comparées à celles des guides retenus (Tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des recommandations

Recommandations SIGN ⁽⁹⁾	Recommandations NICE ⁽¹⁰⁾	Protocoles STOM ⁽¹¹⁾
<p>1/Le trastuzumab doit être considéré chez tous les patients avec cancer du sein HER2 positif recevant une chimiothérapie adjuvante.</p> <p>2/Le trastuzumab en adjuvant ne doit pas être administré simultanément avec les anthracyclines mais peut être administré soit simultanément ou séquentiellement avec des traitements à base de Taxanes.</p> <p>3/La fonction cardiaque doit être surveillée chez les patients traités avec anthracyclines et/ou trastuzumab.</p> <p>4/Le trastuzumab doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une comorbidité cardiaque significative. Les effets néfastes potentiels de la chimiothérapie adjuvante avec ou sans trastuzumab peuvent dépasser les bénéfices de ce traitement chez ces patients, et le traitement ne doit être recommandé qu'après mûre réflexion.</p>	<p>1/ Administrer le trastuzumab à intervalles de trois semaines pendant une année ou jusqu'à récurrence de la maladie (selon la période la plus courte), en traitement adjuvant aux patientes atteintes de cancer du sein précoce HER2-positif après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie s'il y a lieu.</p> <p>2/ Evaluer la fonction cardiaque avant de commencer le traitement avec trastuzumab. Ne pas administrer le trastuzumab aux femmes avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure ou égale à 55% • Un historique d'insuffisance cardiaque congestive documentée • Des arythmies incontrôlées à haut risque • Une angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux • Une valvulopathie cardiaque cliniquement significative • Un antécédent d'infarctus du myocarde transmural par électrocardiogramme • Une hypertension artérielle mal contrôlée <p>3/ Répéter les évaluations de la fonction cardiaque tous les trois mois pendant le traitement au trastuzumab. Si le pourcentage de FEVG diminue de 10 % ou plus par rapport à sa valeur initiale et jusqu'à devenir inférieur à 50 %, arrêter le traitement par trastuzumab. Redémarrer le trastuzumab uniquement après une nouvelle évaluation de la fonction cardiaque et une discussion bien informée avec le patient sur les risques et bénéfices potentiels.</p>	<p>En adjuvant :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Indiqué si surexpression HER2neu (score IHC 3 + ou 2+ avec positivité FISH ou CISH) et tumeur supérieure à pT1a. -Une échographie préalable (FEVG>ou =55%) est nécessaire ainsi qu'une surveillance toutes les 8 à 10 semaines. -Si FEVG diminue de 10% ou devient inférieure à 50%, un arrêt de traitement est indiqué avec réévaluation cardiaque au bout de trois semaines. Une reprise du traitement est indiquée dès rétablissement de la FEVG. -En adjuvant à entamer avec les taxanes -Durée : un an (18 administrations)

Une mise à jour des recommandations du NICE a été effectuée, un draft pour consultation a été publié en Janvier 2018(12), toutefois la version finale n'est pas encore validée. Les modifications par rapport aux recommandations de 2017 ont été accentuées en gras

1/ Administrer le trastuzumab à intervalles de trois semaines pendant une année en combinaison à la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie comme approprié, aux patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif invasif.

2/ Evaluer la fonction cardiaque avant de commencer le traitement avec trastuzumab.

3/ Utiliser le trastuzumab avec précaution chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif invasif:

- Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) **de base** inférieure ou égale à 55%
- Un antécédent ou une insuffisance cardiaque congestive **en cours**
- **Un antécédent d'infarctus du myocarde**
- **Une cardiomyopathie**
- **Une arythmie cardiaque nécessitant un traitement médical**
- Une angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux
- Une valvulopathie cardiaque cliniquement significative
- **Un épanchement péricardique hémodynamique avec retentissement hémodynamique.**
- Une hypertension artérielle mal contrôlée

4/ Répéter les évaluations de la fonction cardiaque tous les trois mois pendant le traitement au trastuzumab. Si le pourcentage de FEVG diminue de 10 % ou plus par rapport à sa valeur initiale et jusqu'à devenir inférieur à 50 %, arrêter le traitement par trastuzumab. Redémarrer le traitement par trastuzumab uniquement après une nouvelle évaluation de la fonction cardiaque et une discussion avec le patient concernant les risques et les bénéfices potentiels. **Les évaluations de la fonction cardiaque doivent être répétées chaque 6 mois après arrêt du traitement et jusqu'à 24 mois de la dernière administration du trastuzumab.**

La comparaison montre que les recommandations du NICE confortent et complètent celles du SIGN tout en détaillant la périodicité du traitement, les contre-indications et les mesures relatives au contrôle de la fonction cardiaque.

Le protocole de la STOM est conforme aux recommandations internationales. Toutefois, il serait recommandé de lister les différentes contre-indications du trastuzumab, mettre en évidence le rapport bénéfice risques de ce traitement, adopter une approche centrée sur le patient en l'associant à la prise de décision et insister sur les mesures relatives à la surveillance de la fonction cardiaque.

1.2. Résumé des données probantes relatives aux recommandations du SIGN

Le GPC du SIGN s'est basé essentiellement sur quatre méta-analyses d'essais cliniques randomisés contrôlés à différentes périodes de suivi qui ont montré des résultats similaires en termes d'amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale.

Une première méta-analyse menée en 2008 regroupant 5 essais cliniques contrôlés randomisés (NSABP B-31 (à 2,9 ans), NCCTG 9831(à 2,9 ans), HERA (à 2 ans), FinHER (à 3ans) et BCIRG 006 (à 3ans) incluant 13 493 patientes, a montré une amélioration de la survie sans maladie chez les patientes traités avec trastuzumab (DFS : RR 0,62, CI 95% [0,56 à 0,68] p<0,0001),

une amélioration de la survie globale (OS : RR 0,66, CI 95% [0,57 à 0,77] $p < 0,0001$), une diminution du taux de récurrence locorégionale (RR : 0,58, CI 95% [0,43 à 0,77] $p = 0,0002$) et une diminution du taux de récurrence métastatique (RR : 0,60, CI 95% [0,53 à 0,68] $p < 0,0001$)(13).

Ces résultats sont comparables à ceux d'une deuxième méta-analyse de 8 essais cliniques randomisés faite en 2012, incluant 11 991 patientes, démontrant une amélioration de la survie sans maladie (DFS : HR 0,6, CI 95% [0,50 à 0,71] $p < 0,00001$) et de la survie globale (OS : HR 0,66, CI 95% [0,57 à 0,77] $p < 0,00001$) par l'addition de trastuzumab à la chimiothérapie standard(5).

Une troisième méta-analyse effectuée en 2013 a démontré une réduction du risque de décès toutes causes confondues (OR 0,78, CI 95% [0,69 à 0,88] $p = 0,001$), réduction des récurrences locorégionales, (OR 0,53, CI 95% [0,44 à 0,65] $p = 0,001$) et réduction des récurrences métastatiques (OR 0,62, CI 95% [0,55 à 0,69] $p = 0,001$). Le taux de mortalité est plus bas quand le trastuzumab est donné d'une manière concomitante, plutôt qu'en séquentiel(14).

La quatrième méta-analyse d'essais cliniques incluant 11882 patientes a montré un dysfonctionnement cardiaque lors de l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie, en particulier avec les anthracyclines(15).

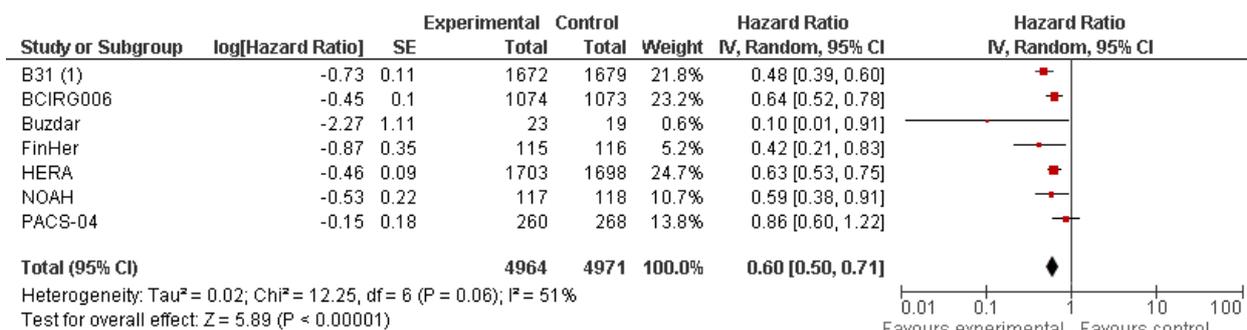
1.3. Résumé des données probantes relatives aux principales recommandations du guide de pratique clinique NICE

Le NICE s'est penché sur l'étude des effets secondaires cardiaques reliés au trastuzumab. L'essai clinique HERA rapporte une incidence élevée des événements cardiaques, une insuffisance cardiaque congestive sévère, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique et une baisse de la FEVG. Une méta-analyse a identifié un risque accru d'insuffisance cardiaque congestive de niveaux III-IV, de FEVG asymptomatique et de métastases cérébrales dans le groupe trastuzumab par rapport au contrôle⁽¹⁶⁾. Ces données sont rapportées d'une manière plus détaillée dans l'annexe C.

1. Résumé des données concernant le bénéfice clinique net et du risque lié au trastuzumab

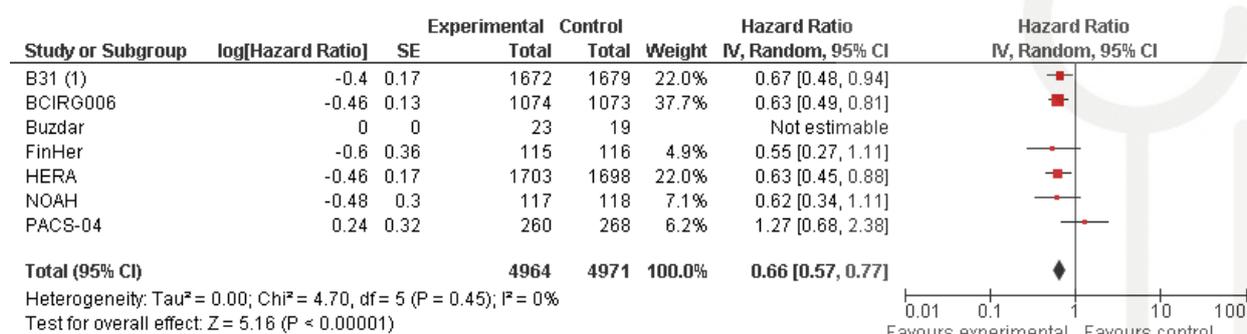
Ces données ont été extraites à partir des guides de pratique clinique, des bases de données publiant des revues systématiques et des avis d'agences d'évaluation des technologies de santé.

Selon une méta-analyse de Cochrane⁽⁵⁾ englobant 8 essais incluant 11 991 patientes, l'addition du trastuzumab à la chimiothérapie standard améliore significativement la survie sans maladie (DFS : HR **0,6**, CI 95% [0,50 à 0,71] $p < 0,00001$) et la survie globale (OS : HR 0,66, CI 95% [0,57 à 0,77] $p < 0,00001$) chez les patientes HER2 positif ayant un cancer du sein précoce ou localement avancé (Figures 4 et 5). En d'autres termes, il réduit d'une manière significative le risque de récurrences et de mortalité. Toutefois il augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque congestive (CHF : RR 5,11 ; CI 90 % [3,00 à 8,72] $p < 0,00001$) et la réduction de la FEVG (FEVG : RR 1,83 ; CI 90 % [1,36 à 2,47] $p = 0,0008$) (Figure 6).



(1) B31+N9831

Figure 4: Forest plot de la survie sans maladie⁽⁵⁾



(1) B31+N9831

Figure 5 : Forest plot de la survie globale⁽⁵⁾

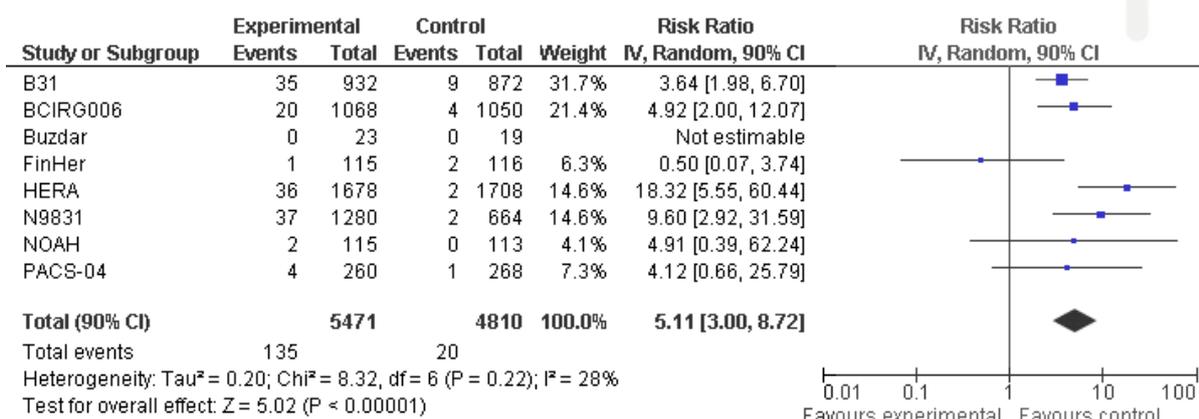


Figure 6 : Forest plot de l'insuffisance cardiaque congestive⁽⁵⁾

La mortalité due au cancer du sein est réduite d'un tiers alors que le risque de toxicité cardiaque est multiplié par cinq chez les patientes traitées par trastuzumab comparativement à celles traitées par chimiothérapie standard seule.

Sur 1000 femmes traitées par chimiothérapie standard seule sans trastuzumab, environ 900 survivront et 5 auront une toxicité cardiaque. Sur 1000 femmes recevant le trastuzumab en plus de la chimiothérapie standard pendant un an, environ 933 survivront (soit 33 femmes de plus par rapport au groupe sans trastuzumab verront leur vie prolongée) et environ 740 personnes n'auront plus de récurrences (soit 95 femmes de plus vivront sans la récurrence de la maladie). Toutefois, 26 femmes auront une toxicité cardiaque sévère (soit 21 de plus que le groupe comparateur). Cette toxicité cardiaque est souvent réversible à l'arrêt du traitement (Figure 7).

Chez les femmes à haut risque de récurrences et à risque cardiaque mineur, le trastuzumab offre plus de bénéfices que de risques. La balance bénéfique/risque chez les patientes à plus faible risque de récurrences et à risque cardiaque majeur doit être évaluée prudemment. Le médecin traitant devrait partager cette décision avec le patient en l'informant des bénéfices potentiels et des risques encourus⁽⁵⁾.

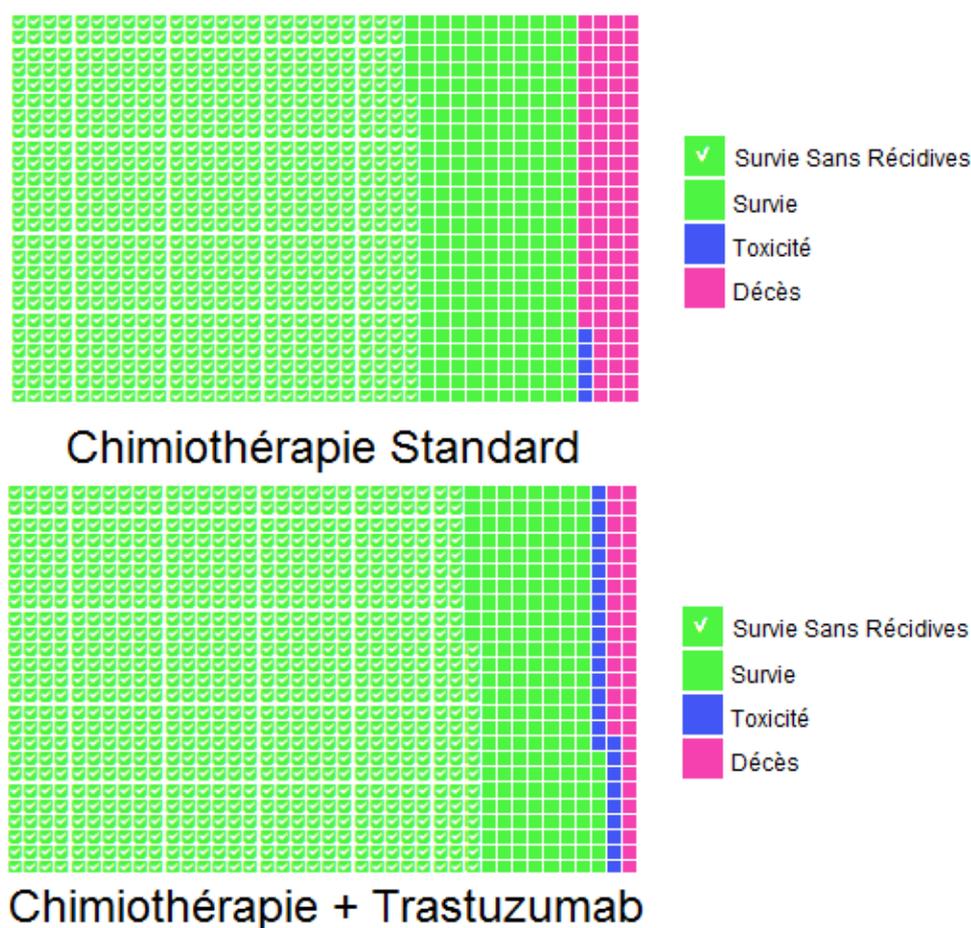


Figure 7 : Rapport bénéfice/risque du trastuzumab

Les données récentes de l'essai clinique HERA après un suivi médian de 11 ans suggèrent le maintien de ce bénéfice en termes de survie sans maladie (DFS : HR 0,76 CI 95% [0,68 à 0,86]) et en termes de survie globale (OS : HR 0,74 CI 95% [0,64 à 0,86]). L'incidence des effets secondaires cardiaques selon HERA est de l'ordre de 4,4 % versus 0,9 % dans le groupe comparateur⁽¹⁷⁾. Le risque d'insuffisance cardiaque congestive et la baisse de la FEVG sont significativement augmentés par l'ajout du trastuzumab (RR 5,11 et 1,83 respectivement)^(17,18).

COMPARAISON INTERNATIONALE DES PRIX DE LA TECHNOLOGIE

1. Prix officiel affiché et prix réel négocié :

L'ERP (*External Reference Pricing*) connu également sous le nom de *Benchmark* ou IRP (*International Reference Pricing*), est une méthode répandue de négociation de prix, utilisée par tous les pays européens en dehors de la Suède et du Royaume Uni et dans plusieurs autres régions du monde. La négociation des prix se base également sur des rapports d'évaluation des technologies de santé produits par des organismes indépendants. L'ERP permet de faire converger les prix *ex factory* mais ne prend pas en considération les arrangements faits par certains pays qui ont des pouvoirs de négociation confidentiels plus importants en relation avec leur taille et leur revenu. De ce fait, le prix *ex factory* utilisé comme base de référencement est limitatif car il ne reflète pas le prix réel payé après les négociations confidentielles et les accords d'accès au marché entre les payeurs et les pouvoirs publics. Etant donné que ces prix sont sensés rester confidentiels, il est difficile d'estimer réellement l'importance des remises. Certains articles rapportent des baisses entre 20 et 29 %⁽¹⁹⁾, d'autres rapportent des rabais pouvant aller jusqu'à 60 %⁽²⁰⁾. De plus pour les produits hospitaliers, les hôpitaux négocient une ristourne supplémentaire. Par ailleurs, les prix sont révisés périodiquement ce qui engendre une baisse de prix notable dans le temps.

Une enquête réalisée conjointement par l'organisation des instituts européens du Cancer (OECI) et de l'institut du cancer des Pays Bas en 2015 auprès de 51 pays Européens⁽²¹⁾ révèle certains de ces prix confidentiels suite à un questionnaire adressé aux autorités (Tableau 2).

Les graphiques 8 et 9 montrent une distribution de ces prix en fonction des PIB/habitant de chaque pays avant et après remise confidentielle. On a situé sur ce graphique le prix d'achat PCT du trastuzumab en Tunisie de la même année (2015).

Tableau 2 : Prix officiel affiché et prix réel négocié de Herceptin® IV 150 mg en Europe en 2015⁽²¹⁾

Pays	Roumanie	Hongrie	Pologne	Lituanie	Rep. Tchèque	Estonie	Portugal	Espagne	Italie	France	Allemagne	R.U.	Belgique	Pays -Bas	Norvège
PIB/habitant (€)	7500	10500	10700	12400	14700	14800	16600	22800	26600	32200	32500	34500	36000	39300	73400
Prix réel après remise (€)	563,14	516,47	NA	476,56	481,82	674,80	NA	506,88	557,7	542,43	670,00	562,71	517,92	605,25	497,74
Prix affiché (€)	585,26	630,38	537,99	476,56	502,73	NA	509,13	573,58	913,45	542,43	718,33	562,71	536,76	606,49	523,50
Remise	3,7%	18%	NA	0%	4,1%	NA	NA	11,6%	38,9%	0%	6,7%	0%	3,5%	0,2%	4,9%

Tunisie : Prix PCT 2015 = 949,48 CHF soit 887,364 € (1Euro= 1,07 CHF ; Taux de change 2015)

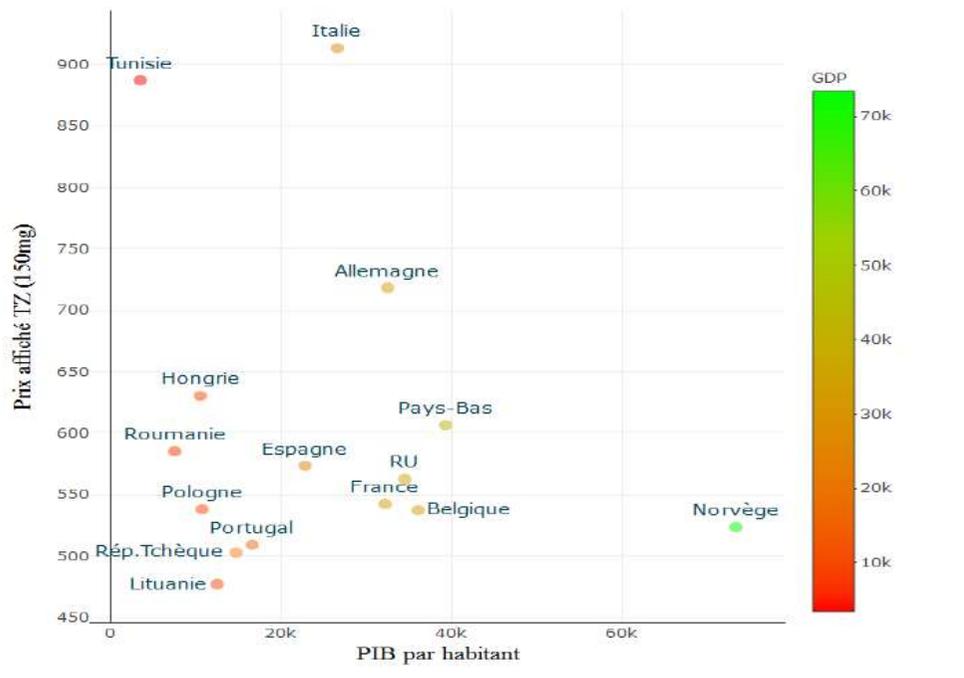


Figure 8 : Prix affiché Herceptin® IV 150 mg en fonction du PIB (2015)

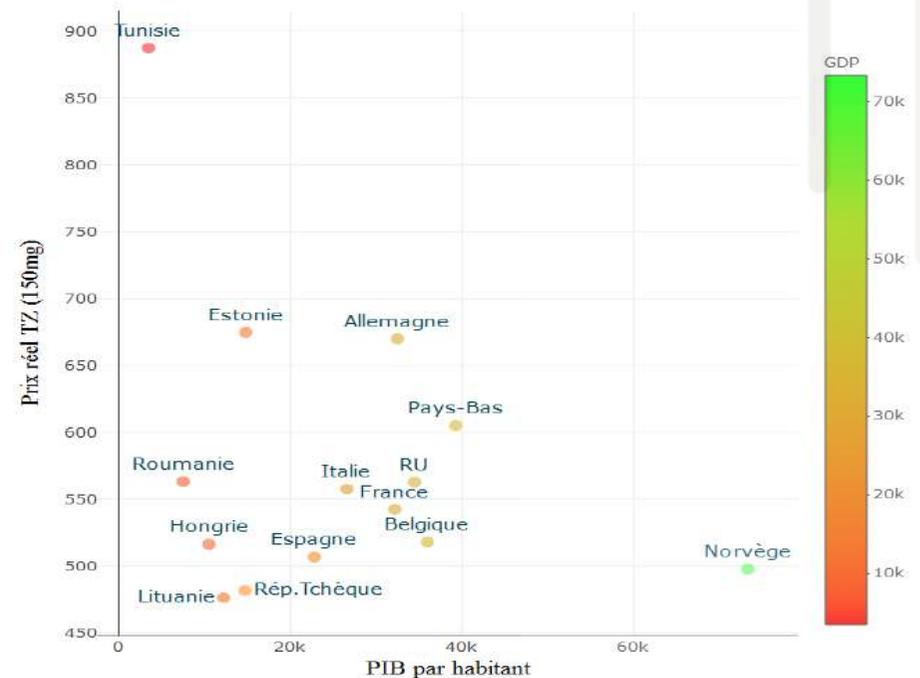


Figure 9 : Prix réel Herceptin® IV 150 mg en fonction du PIB (2015)

2. Résultats de l'enquête INEAS auprès des organismes ETS

L'INEAS a lancé une enquête auprès de plusieurs organismes ETS dans le monde afin de collecter un ensemble de données concernant le trastuzumab dans leurs pays respectifs. Sept organismes de pays différents représentant trois continents ont répondu à notre requête. L'une des agences ayant répondu, a souhaité que les informations qu'elle a fournies ne soient pas publiées. Les résultats, illustrés dans le tableau 3, montrent que le trastuzumab est remboursé dans les deux indications cancer du sein HER2 positif précoce et localement avancé et métastatique dans six sur sept pays. Certains pays ont eu recours à une négociation confidentielle du prix payé par le payeur public. Toutefois, ces prix négociés restent confidentiels.

Tableau 3 : Résultats de l'enquête INEAS

		Australie	Belgique	Autriche	Suède	Québec (Canada)	Corée du sud
1	Est-ce que le trastuzumab est couvert par un payeur public (Hôpital/ Assurance maladie) dans votre pays ? Pour quelles indications ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	-Cancer du sein précoce et localement avancé ?	Oui	Oui (depuis 2007)	Oui	Oui	Oui	Oui
	-Cancer du sein métastatique ?	Oui	Oui (depuis 2002)	Oui	Oui	Oui	Oui
2	Y a-t-il des négociations confidentielles de prix pour trastuzumab ?	Oui	NI	NI	NI	Incertain Le ministre de la santé (par l'entremise de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique) est le seul habilité à initier une telle négociation. Annuellement, il rend publique la finalité de ses négociations dans son rapport annuel de gestion, mais n'en dévoile pas ses tenants et aboutissants	Incertain
3	Quel est le prix négocié ou réel ?	Le prix payé par le payeur public est confidentiel	ND	NI	NI	NI	NI
4	Y a-t-il des études coût-efficacité qui ont été faites dans votre pays concernant le trastuzumab ? Quels sont les résultats ?	Oui soumises par le fabricant ICER entre 15000 et 45000 AUD/ QALYs	Oui Des analyses coût-efficacité ont été faites en sous groupes	NI	ND	Pour le métastatique, ICER jugé trop élevé Probabilité 0% que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY	Oui mais ND au public
5	Y a-t-il des études d'impact budgétaire qui ont été faites dans votre pays concernant trastuzumab?	Oui soumises par le fabricant Population cible par année <10000 Le Coût/année >100millions AUD dans la 1 ^{ère} année	Oui	NI	ND	Oui Disponibles dans le rapport de 2006 Un impact budgétaire important a été prévu	Oui mais ND au public

6	Existe-t-il des fonds supplémentaires (en dehors de la couverture par le payeur public) pour aider les patients atteints de cancer dans votre pays ?	Incertain	Incertain	Non	Non	Incertain	Grâce au système d'assurance maladie, les patients ayant des maladies sévères ou rares payent uniquement 5 % du total de leurs frais de traitement
7	Est-ce que le payeur public dans votre pays dispose de mécanismes pour apporter des conseils aux bénéficiaires concernant les bénéfices/risques du traitement ou un mécanisme de surveillance des effets secondaires potentiels de ces traitements ?	Incertain	Incertain	Non	Oui par les <i>Country Councils</i>	Il est de la responsabilité du médecin (habituellement un médecin oncologue, un médecin omnipraticien spécialisé en oncologie ou un médecin interniste) d'exposer à au patient les bénéfices et les risques des options thérapeutiques disponibles pour ce dernier. Un pharmacien d'établissement valide l'ordonnance (Rx) émise par le médecin, les interactions et les contre-indications du médicament, et s'assure que ses effets indésirables sont bien compris par le patient. Un paramédical pivot spécialisé en oncologie est habituellement responsable du suivi de routine du patient. Il sert également d'intermédiaire entre le patient et son médecin.	Depuis 2011, Korea Institute of Pharmaceutical Safety and Risk Management (KIDS) gère, analyse, évalue et fournit les informations relatives à la sécurité des médicaments telles que les effets indésirables et les différentes caractéristiques du produit .
8	Est-ce que les choix de prescription de ces traitements dans votre pays sont affectés par des limites budgétaires ?	Coût efficacité et prix abordable sont des critères pris en considération	Coût efficacité et prix abordable sont des critères pris en considération	Oui mais pas pour trastuzumab	Quand une décision est faite par le TLV pour rembourser un médicament, les 3 critères pris en compte sont : 1/valeur humaine 2/ besoin et solidarité 3/ coût efficacité. Les limitations budgétaires ne sont pas des critères explicites mais rentrent en jeu.	Le trastuzumab est disponible uniquement en établissements de santé, de ce fait, aucun coût n'est assumé par le patient.	Incertain

*ND : Non Disponible * NI : Non Indiqué

3. Etude comparative du prix Herceptin® IV 150 mg en fonction du PIB-PPA en 2018 :

Le prix *ex factory* 2018 en Tunisie a été comparé et situé par rapport à celui d'autres pays essentiellement européens (Tableau 4, Figure 10).

Tableau 4 : Données sur le Prix *ex factory* 2018 de Herceptin® IV 150 mg et les PIB-PPA

	Pays	Prix <i>ex factory</i> (USD)	Statut Remboursement	Pourcentage remboursement	PIB-PPA (2017)
1	Hongrie	554,49	Oui	ND	28909,644
2	Slovénie	638,69	Non	ND	34063,834
3	France	495,35	oui	100%	43550,594
4	Danemark	594,42	Non	ND	49612,575
5	Lituanie	556,75	Non	ND	31935,16
6	Lettonie	597,72	Oui	100%	27291,271
7	Allemagne	789,72	Oui	90%	50206,21
8	Russie	371,94	ND	ND	27899,537
9	Bulgarie	495,36	Oui	ND	21578,468
10	Norvège	551,16	Oui	62%	70590,225
11	Rép. Tchèque	582,94	Oui	Partiellement	35223,444
12	Finlande	743,54	Non	ND	44050,076
13	Belgique	589,84	Oui	ND	46300,615
14	Luxembourg	589,84	Oui	ND	109191,775
15	Slovaquie	552,9	Oui	ND	32895,411
16	Suisse	641,01	Oui	90%	61359,887
17	Suède	628,15	Oui	ND	51263,617
18	Grèce	556,89	Oui	75% ou 90%	27775,957
19	Croatie	621,64	Oui	100%	24094,846
20	Espagne	696,26	Oui	ND	38170,875
21	Pologne	667,62	Oui	100%	29250,668
22	Italie	674,61	Oui	ND	37970,495
24	Pays bas	604,85	Oui	ND	53581,669
25	Royaume Uni	539,44	Oui	100%	43620,439
26	Irlande	662,61	Oui	ND	72632,447
27	Roumanie	527,09	Non	ND	23990,664
28	Corée du Sud	371,235	Oui	90 à 95%	39387
29	Tunisie	550, 680**	Oui	100 %	11987

*Sources prix-remboursement : Agences ETS ; IHS Database-Juin 2018

*Sources PIB-PPA : Fond Monétaire International

** Prix PCT 2018 = 544,85 CHF ; Taux de conversion 1 CHF = 1,0107 USD

ND : Non Disponible

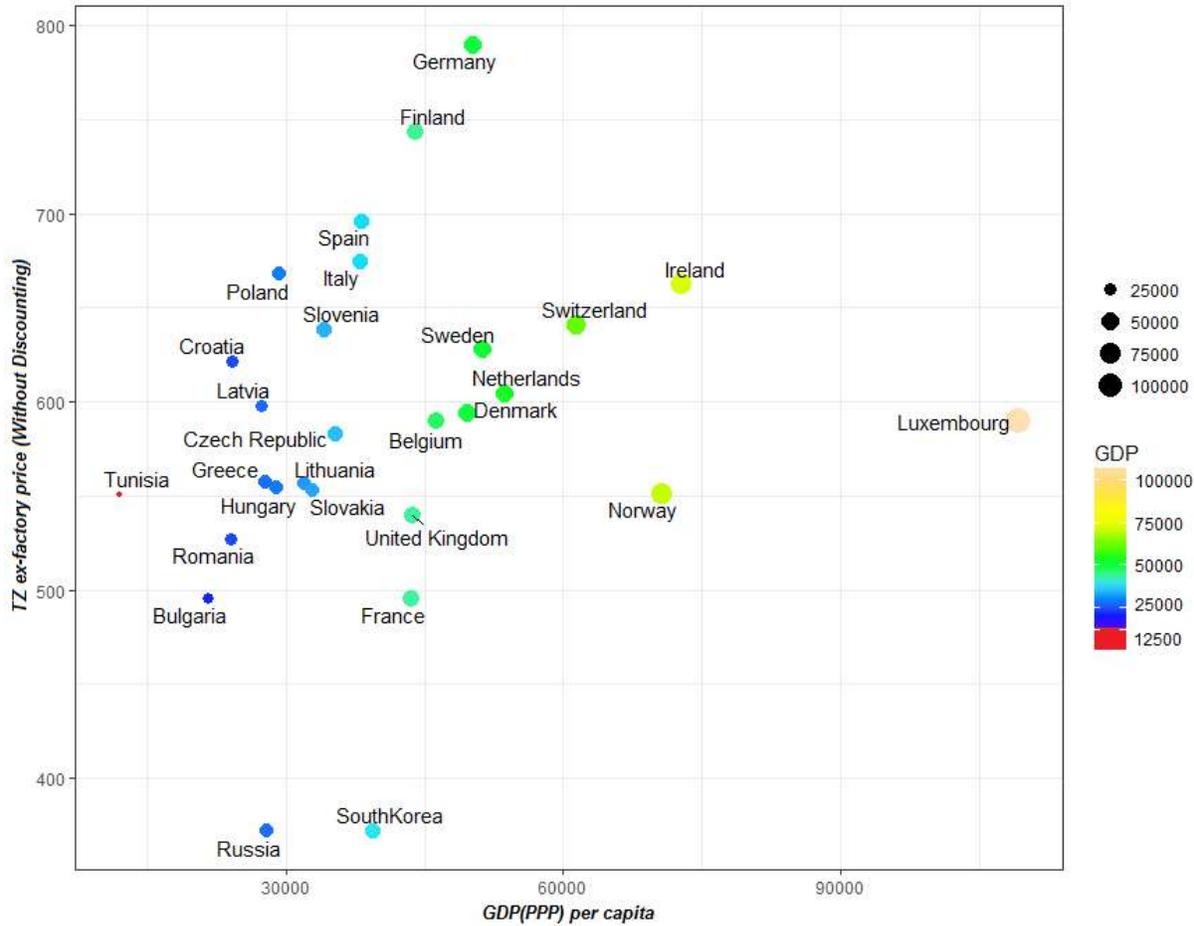


Figure 10 : Prix *ex factory* Herceptin® IV 150 mg en fonction du PIB-PPA/habitant (2018)

Le prix d'acquisition PCT 2018 est pratiquement similaire au prix *ex factory* en Norvège, plus élevé que quatre pays européens, à savoir la France, le Royaume-Uni, la Bulgarie et la Roumanie et nettement plus élevé que la Russie et la Corée du Sud dont le PIB-PPA nettement plus importants que celui de la Tunisie.

4. Comparaison des prix Tunisie (PCT/CNAM) / France:

L'évolution du prix d'acquisition du trastuzumab par la PCT et l'évolution parallèle de son prix d'acquisition par la CNAM sont illustrées dans la figure 11 et 11 bis. Les prix de 2018 ont été situés par rapport au prix *ex factory* actuel en France. Le détail des prix est présenté dans le tableau 5.

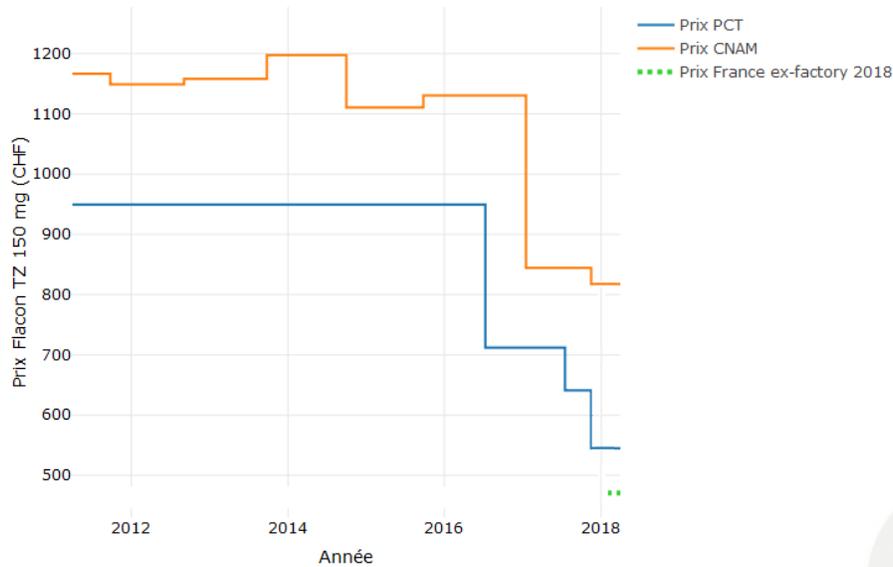


Figure 11 : Evolution du prix d'acquisition Herceptin® selon la PCT et la CNAM (CHF) *

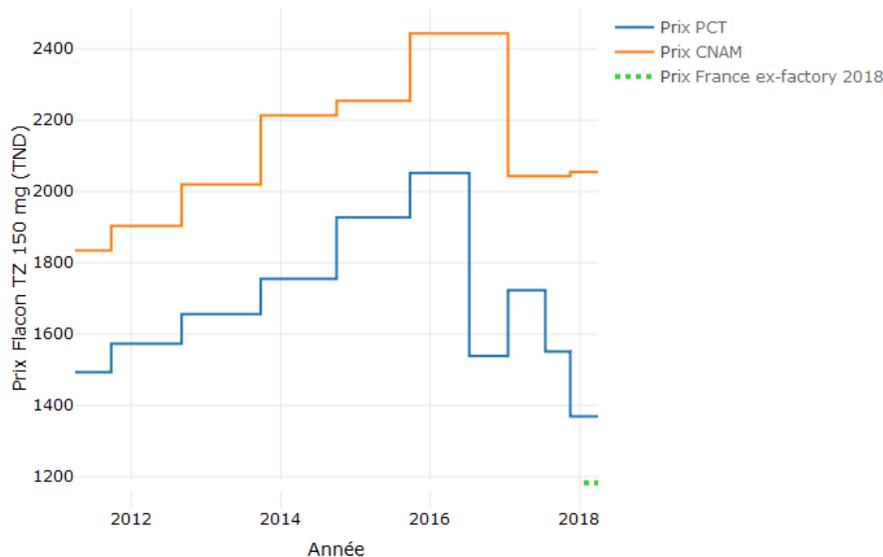


Figure 11 bis : Evolution du prix d'acquisition Herceptin® selon la PCT et la CNAM (TND)*

La marge entre les prix PCT et CNAM reste relativement constante jusqu'à 2016 puis elle s'élargit. Malgré la dernière remise appliquée en décembre 2017, le prix d'acquisition actuel par la PCT reste plus élevé que le prix actuel en France. Si la PCT s'aligne au prix d'acquisition actuel **non remisé** de la France, des économies d'au moins 1 322 165,68 USD soit 3 205 590** TND pourrait être générées pour la Tunisie dans l'année 2018 si le nombre de flacons acheté en 2017 par la PCT (23896 unités***) reste constant.

*Des taux de change moyens par année ont été appliqués entre les différentes périodes : Avril 2011 à Janvier 2018. ** 1 USD = 2,4245 BCT février 2018

*** Source : PCT

Tableau 5 : Evolution des prix d'acquisition Herceptin® IV 150 mg par la PCT et la CNAM

Date d'application	01.04.11	19.03.12	18.02.13	01.05.14	02.03.15	18.04.16	10. 2016	02.05.17	10.17	01.18
Prix vente à la CNAM (TND)	1834,665	1903,722	2019,981	2213,595	2254,281	2443,412		2043,264		2054,625
Prix acquisition PCT (CHF)	949,48 CHF					712 CHF		641 CHF	544,85 CHF	

ETUDE COUT-EFFICACITE

Le laboratoire Roche a été sollicité pour soumettre une étude coût-efficacité faite dans le contexte Tunisien comparant 12 mois de chimiothérapie standard pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif avec et sans trastuzumab. A défaut d'étude soumise à ce jour, le présent avis s'est basé sur une revue de la littérature des études coût-efficacité effectuées dans des contextes économiquement proches sur les cinq dernières années uniquement, vue la dynamique rapide des prix.

La recherche a été fondée sur la question **PICO** suivante :

- **Population** : Patientes atteintes de cancer du sein et HER2 positif à un stade précoce ou localement avancé
- **Intervention** : trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie standard adjuvante
- **Comparaison** : Chimiothérapie standard adjuvante seule
- **Outcomes** : Coût-utilité, coût-efficacité

• Stratégie de recherche documentaire

Une recherche systématique a été effectuée par un spécialiste de l'information de l'INEAS dans les sites d'agences ETS, dans des bases de données telles que Cochrane, CRD, dans des journaux spécialisés en ETS, dans Science Direct et Pubmed.

La recherche s'est étalée sur les cinq dernières années allant de janvier 2013 à décembre 2017. Seuls les rapports en anglais et en français ont été retenus.

Mots clés: *trastuzumab, HER2 positive early breast cancer, adjuvant therapy, cost effectiveness, cost utility, drug pricing.*

Critères d'inclusion : études effectuées dans les PRFI

Critères d'exclusion : études effectuées dans les PRE

• Résultats de la recherche

La sélection des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs. Les divergences ont été réglées par consensus. Les doublons ont été éliminés et en cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue.

Un diagramme de flux PRISMA illustrant le processus de sélection des études est présenté dans la figure 12.

Quatre études coût-efficacité réalisées dans des PRFI ont été retenues :

- « *An economic evaluation of trastuzumab as adjuvant treatment of early HER2- positive breast cancer patients in Colombia* » (Buendia JA et al., 2013).
- « *Implications of global pricing policies on access to innovative drugs: The case of trastuzumab in seven Latin American countries* » (Pichon-Rivière et al., 2015).
- « *Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant treatment for early breast cancer* » (Aboutarabi et al., 2015).
- « *Adjuvant trastuzumab therapy for early HER2 positive breast cancer in IRAN: a cost effectiveness and scenario analysis for an optimal treatment strategy* » (Ansari pour et al., 2017).

La qualité méthodologique des 4 études a été examinée par deux évaluateurs indépendants à l'aide d'outils appropriés (FLC et check-list de Drummond). Les tableaux de preuves (*Evidence table*) extraits de FLC sont présentés dans l'annexe D et le récapitulatif des quatre études sus-citées est présenté dans le tableau 6.

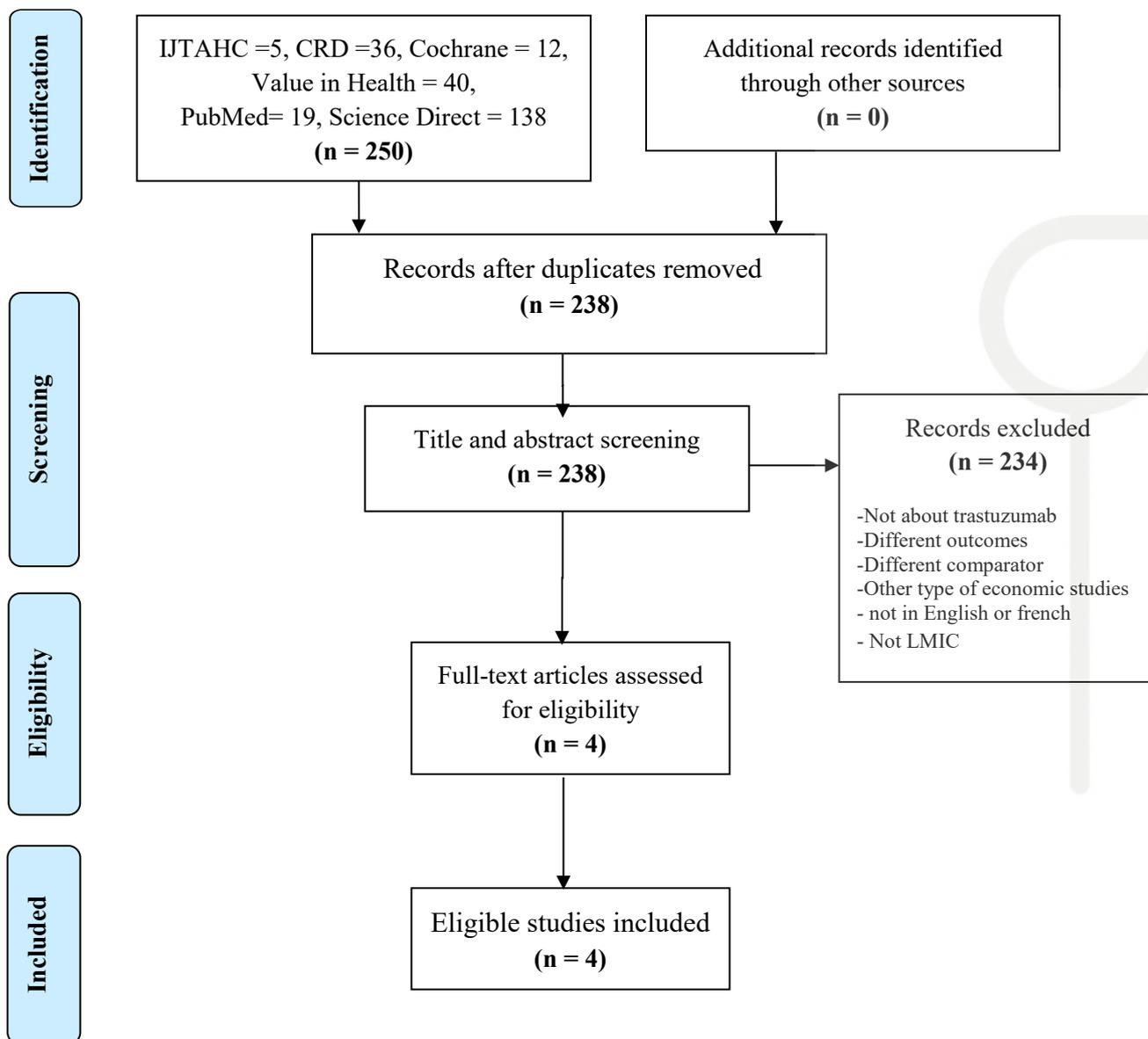


Figure 12 : Diagramme de flux PRISMA des études coût-efficacité

Tableau 6 : Récapitulatif des études coût-efficacité retenues

Etude	Etude Colombie (Buendia et al.) ⁽²²⁾	Etude Amérique Latine (Pichon-Rivière et al.) ⁽²³⁾	Etude en Iran (Aboutarabi et al.) ⁽²⁴⁾	Etude Iran (Ansari pour et al.) ⁽²⁵⁾
Année publication	2013	2015	2015	2017
Affiliation des auteurs	IECS, Argentina Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia Universidad de La Frontera, Temuco, Chile	IECS/ universidad de La frontera/Universidad peruana Cayetano/Universidad de San Andres/ FNR/INCA/University of Antioquia/Center for Health economics, university of York	Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran	Institute for Medical Technology Assessment, Institute of Health Policy and Management, Erasmus University Rotterdam
Financement de l'étude	Aucun financement	Réseau mondial de recherche en santé des investigateurs et des décideurs de l'Amérique Latine	Université Iranienne des sciences médicales	Aucun financement
Conflits d'intérêts	Aucun déclaré par l'éditeur	Aucun déclaré par l'éditeur	Aucun déclaré par l'éditeur	Aucun déclaré par l'éditeur
Objectif	Coût-utilité et coût-efficacité du trastuzumab en adjuvant d'une chimiothérapie standard en Colombie	Coût-utilité et coût-efficacité du trastuzumab en adjuvant d'une chimiothérapie standard dans sept pays de l'AL (Argentine, Bolivie, Brésil, Colombie, Chili, Pérou, Uruguay)	Coût-utilité et Coût-efficacité du trastuzumab en adjuvant d'une chimiothérapie standard en Iran	Coût-utilité et coût-efficacité du trastuzumab en adjuvant d'une chimiothérapie standard en Iran en faisant varier les paramètres : durée du Traitement (6mois, 9 mois, 12 mois) et l'âge des patientes.
Indication	Cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé	Cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé	Cancer du sein HER2 positif au stade précoce et localement avancé	Cancer du sein HER2 positif au stade précoce
Population	Femmes âge 50 ans	Femmes, âge 55 ans, cancer du sein réséqué, ayant subi au moins 4 cycles de chimiothérapie	Femmes, âge moyen 50 ans	Femmes, âge 45 ans.
Comparateur	Chimiothérapie standard seule	Chimiothérapie standard seule	Chimiothérapie standard seule	Chimiothérapie standard seule
Type du modèle, états de santé	Modèle de Markov à <u>5 états de santé</u> : 1/ survie sans maladie 2/ récurrence locorégionale 3/ récurrence à distance 4/ insuffisance cardiaque 5/ décès	Modèle de Markov à <u>5 états santé</u> : 1/rémission 2/récurrence locorégionale (incluant le cancer du sein controlatéral) 3/récurrence à distance (incluant les métastases) 4/décès par le cancer du sein 5/décès par d'autres causes	Modèle de Markov à <u>4 états santé</u> : 1/survie sans maladie 2/récurrence locorégionale 3/récurrence métastatique 4/décès de métastases	Markov à deux bras principaux et <u>6 états de santé</u> : 1/cancer du sein précoce 2/récurrence locorégionale (incluant le cancer du sein controlatéral) 3/cancer du sein avancé 4/survie sans progression après TT du cancer précoce 5/survie sans progression après TT d'une récurrence locorégionale (RLR) 6/décès

Etude	Etude Colombie (Buendia et al.)⁽²²⁾	Etude Amérique Latine (Pichon-Rivière et al.)⁽²³⁾	Etude en Iran (Aboutarabi et al.)⁽²⁴⁾	Etude Iran (Ansari pour et al.)⁽²⁵⁾
Cycle de transition	Un an	Un an	Un an	Trois mois
Etudes cliniques socles	RCTs N9831 et NSABP B-31	RCT HERA (estimation des probabilités transitionnelles, du bénéfice clinique et du risque de cardiotoxicité)	RCT BCIRG 006	-HERA -NSABP -PHARE (6 mois) -PERSEPHONE (6 mois) -FinHER (9 semaines)
Perspective	Système de santé en Colombie	Système de santé de chacun des 7 pays de l'Amérique latine	Système de santé iranien	Système de santé iranien
Horizon temporel	A vie (20 ans)	A vie (20 ans)	A vie (20 ans)	A vie (20 ans)
Hypothèses		-Pas de récurrences après un suivi de 20 ans -la cardiotoxicité se développe au cours du premier cycle, dure uniquement un an et est réversible chez 100% et n'a pas d'impact additionnel sur la mortalité		
Coûts pris en compte	Coûts directs médicaux	Coûts directs médicaux	Coûts directs médicaux	Coûts directs médicaux
Sources des coûts	Etudes de coût locales National Health Reference Price List	Secteur public (registres, frais hôpitaux)	Littérature	Etude de coût (Ansari pour et al., 2016)
Analyse de sensibilité	Analyse de sensibilité déterministe univariée	Analyse de sensibilité déterministe univariée Analyse de sensibilité probabiliste	Analyse de sensibilité déterministe univariée	Analyse de sensibilité déterministe univariée Analyse de sensibilité probabiliste
Taux d'actualisation (pour coûts et résultats)	5%	5%	3%	3,5%

Etude	Etude Colombie (Buendia et al.)⁽²²⁾	Etude Amérique Latine (Pichon-Rivière et al.)⁽²³⁾	Etude en Iran (Aboutarabi et al.)⁽²⁴⁾	Etude Iran (Ansaripour et al.)⁽²⁵⁾
Seuils d'efficience considérés (USD/QALY)	15 000	Argentine 27,372 Bolivie 5,937 Brésil 32,130 Chili 37,293 Colombie 18,720 Pérou 16,203 Uruguay 34,899	Entre 10 000 et 15 000	24 978 (selon PIB de 2011)
Résultats en ICER (USD/QALY)	71491	Argentine 77,273 soit 2,8 le seuil Bolivie 70,202 soit 11,8 le seuil Brésil 10,283 soit 3,1 le seuil Chili 55,928 soit 1,5 le seuil Colombie 78,946 soit 4,2 le seuil Pérou 55,821 soit 3,4 le seuil Uruguay 42,104 soit 1,2 le seuil	51302	19 825 (12 mois)
Sources des utilités	Non indiquée	Lidgren et al. (2007) Calvert et al. (2005)	Earle et al. (2000) Lewis et al. (2001) Lidgren et al. (2007) Lloyd et al. (2006)	Lidgren et al. (2007) Calvert et al. (2005) Hall et al. (2011)

Suite à l'évaluation méthodologique, seules trois études ont été jugées de bonne qualité. La deuxième étude iranienne n'a pas pu être exploitée comme base d'adaptation car elle n'a pas spécifié le coût d'acquisition du trastuzumab. L'étude réalisée en Colombie en 2013 a été mise à jour par les mêmes auteurs qui ont participé à un nouveau projet collaboratif entre des centres de recherche de sept pays de l'Amérique Latine. Les résultats de cette dernière étude publiée en 2015 ont été utilisés afin d'obtenir une estimation du rapport coût-efficacité incrémental en Tunisie.

1. Résumé de l'étude coût-efficacité du trastuzumab faite en Amérique Latine :

Un modèle de Markov a été élaboré comme le montre la figure 13, incluant cinq états de santé du cancer du sein précoce : rémission, récurrence locorégionale incluant le cancer du sein controlatéral, récurrence à distance incluant les métastases, décès par le cancer du sein, décès par d'autres causes.

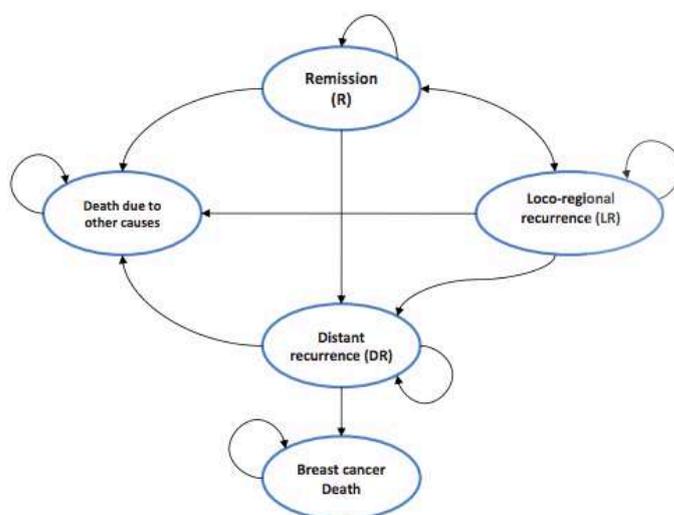


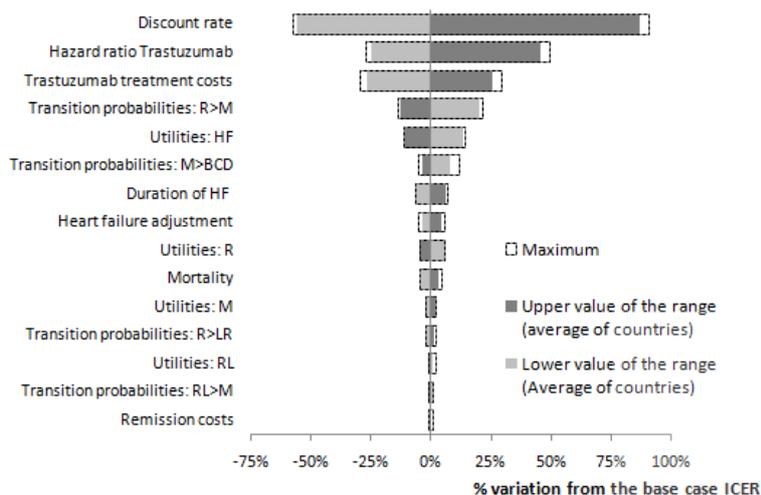
Figure 13 : Modèle de Markov : les états de santé et les transitions probables⁽²³⁾

Les probabilités transitionnelles entre les états, les bénéfices cliniques du trastuzumab et les risques de cardiotoxicité ont été estimés à partir des résultats de l'essai clinique randomisé HERA après un suivi médian de 4 ans.

D'après l'étude, l'ajout de 12 mois de trastuzumab en adjuvant est une stratégie plus efficace et plus coûteuse que la chimiothérapie standard seule. En appliquant un taux d'actualisation de 5%*, la nouvelle stratégie produit un bénéfice incrémental qui va de 0,51 à 0,60 QALYs et de 0,87 à 1,0 LYS (année de vie sauvée) pour un coût incrémental qui va de 23374 USD à 60 741 USD dans les sept pays.

Une analyse de sensibilité déterministe univariée a été effectuée pour tester la robustesse des résultats. Elle a montré que les résultats étaient robustes dans tous les pays et que les paramètres les plus influents sur les résultats étaient le taux d'actualisation, le *Hazard Ratio* et le coût d'acquisition du trastuzumab (Figure14).

*On s'est aligné dans ce rapport sur le choix d'un taux d'actualisation de 5% comme dans le modèle adapté. Ce taux est plus élevé que celui utilisé dans plusieurs pays à revenu élevé mais reste conservateur dans le contexte économique de la Tunisie.



NOTES
 R: Remission; LR: Loco regional Recurrence; M: Metastasis; BCD: Breast Cancer Death; Adjustment rate: Percentage of adjustment of the transition probabilities from the base case; Her2+: Percentage of population that have positive Her2 tests; HF: Heart failure. Values are expressed in % from the base case ICER

Figure 14 : Diagramme de Tornado : moyennes, maximums et minimums des pourcentages de variation dans tous les pays par rapport à l'ICER de base⁽²³⁾

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que la probabilité que le trastuzumab soit coût-efficace pour un seuil d'une fois le PIB/QALY est de 0% dans les 7 pays. Cette probabilité continue à être nulle pour un seuil de 3 fois le PIB/QALY, excepté pour le Chili et l'Uruguay où elle passerait à 4,3 % et 26,6% respectivement (Figure 15). Il est à noter que le Chili et l'Uruguay sont classés selon la banque mondiale comme des pays à revenu élevé.

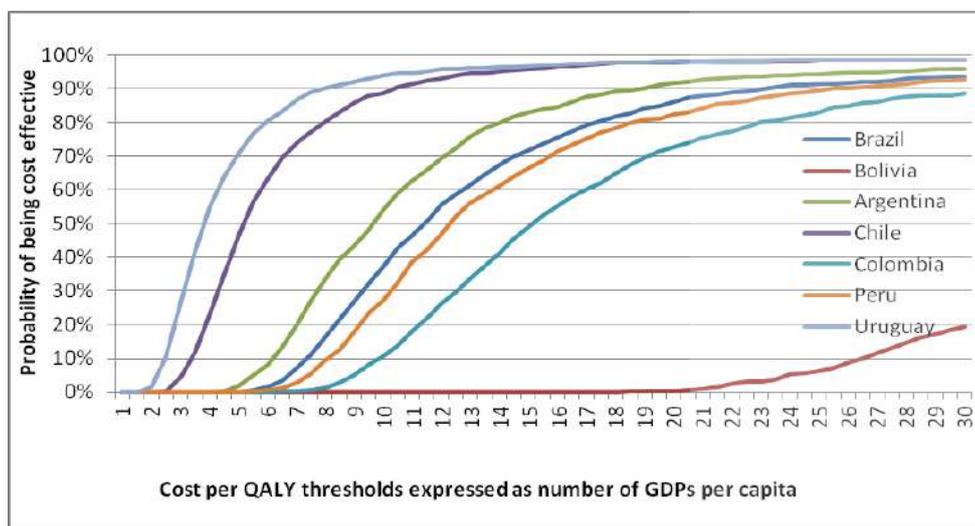


Figure 15 : Courbes d'acceptabilité : probabilité de coût-efficacité du trastuzumab en fonction des seuils d'efficacité exprimés en nombre de PIB dans les pays de LA⁽²³⁾.

D'après cette étude, le prix d'acquisition du trastuzumab devrait diminuer de 69,9% en Uruguay à 94,9% en Bolivie pour qu'il soit coût-efficace dans ces pays en appliquant un seuil d'une fois le PIB/QALY.

2. Estimation du rapport coût-efficacité différentiel du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein précoce et localement avancé en Tunisie :

Les dépenses annuelles de santé par habitant et le pourcentage de ces dépenses alloué aux médicaments sont comparables entre la Tunisie et les pays de l'Amérique Latine (Tableau7).

Dans notre analyse, on considèrera que les coûts directs médicaux en Tunisie sont comparables à ceux calculés dans les contextes des cinq pays de l'étude.

Tableau 7 : Comparaison Tunisie/Pays de l'Amérique Latine (PIB, dépenses de santé, dépenses pharmaceutiques)

Pays	PIB par habitant (USD, 2016) *	Dépenses de santé par habitant (2015) *	% Dépenses pharmaceutiques**
Argentine	12 449,22	998	17%
Bolivie	3 104,96	197	ND
Brésil	8 649,95	780	28%
Colombie	5 805,61	374	26%
Pérou	6 045,65	323	ND
Tunisie	3 688,65	258	28%

Sources: * Global Health Expenditures Database; World Bank; ** IMS Health

ND : Non Disponible

2.1.En considérant le coût d'acquisition par la PCT :

Tableau 8 : Evolution du prix d'acquisition Herceptin® IV 150 mg par la PCT

Date	Jusqu'à 09/2016	De 10/2016 à 09/2017	10/2017 à 12/2017	Jusqu'à 02/2018
Prix flacon 150 mg (CHF)	949,48	712	641	544,85
Prix flacon 150 mg (TND)	1742,85 *	1723,04 **	1551,22**	1 384,306***

* Prix moyen en considérant un taux de change annuel moyen entre 2011 et 2016

** 1 CHF= 2,42 TND (Taux moyen BCT 2017)

*** 1 CHF= 2,54071 TND (Taux BCT février 2018 à la date de la dernière commande)

Jusqu'à septembre 2016, le prix du flacon était de 949,48 CHF soit 1742,85 TND correspondant à un coût annuel moyen de **90 628,62 TND/patient** soit **52 507,9 USD/patient**.

(1 USD = 1,726TND Moyenne taux BCT 2011-2016)

Après décembre 2017, le prix du flacon a été réduit à 544,85 CHF soit 1 384,306 TND correspondant à un coût annuel de **71 983,912 TND/ patient** soit **29 690,209 USD/patient**.

(1 USD = 2,4245 TND Taux BCT février 2018)

Faute de coûts documentés en Tunisie permettant de reprendre intégralement le modèle, l'estimation de l'ICER en Tunisie a été faite à partir de l'étude sus-citée en se basant sur les résultats dans cinq PRFI en Amérique Latine en appliquant la formule suivante :

$$ICER_{(Tunisie)} = \frac{(Coût\ global\ CHS-TZ - Coût\ TZ_{(pays\ référent)} + Coût\ TZ_{(Tunisie)}) - coût\ global\ CHS}{QALY_{(pays\ référent)}}$$

CHS : Chimiothérapie standard ; TZ : trastuzumab ; CHS-TZ : Chimiothérapie standard + trastuzumab

Le tableau 9 représente les résultats en termes d'ICER en appliquant l'ancien prix d'achat par la PCT jusqu'à septembre 2016

Tableau 9 : Estimation de l'ICER en Tunisie en considérant le prix d'acquisition PCT jusqu'au 09/2016

Pays référent	Gain LYS*	Gain QALYs*	Coût annuel TZ (USD)	Coût global incrémental (USD)	ICER Tunisie (USD/QALY)	ICER Tunisie USD/LYS
Argentine	0,97	0,58	45 563	45 000	89 560,17	53 551,44
Bolivie	0,87	0,51	37 011	36 130	101 229,21	59 341,26
Brésil	0,92	0,55	61 302	60 830	94 610,72	56 560,76
Colombie	0,96	0,58	53 462	45 680	77 113,62	46 589,48
Pérou	0,93	0,56	32 441	31 170	91 494,46	55 093,44

Moyenne ICER (TZ) = 92 601,636 USD/ QALY soit **159 830,42 TND/QALY**

Moyenne ICER (TZ) = 54 227,276 USD/LYS soit **93 596,28 TND/ LYS (année de vie sauvée)**

(1 USD = 1,726TND Moyenne taux BCT 2011-2016)

Les résultats du tableau 10 représentent l'estimation de l'ICER en Tunisie en appliquant le nouveau prix d'achat PCT de 2018.

Tableau 10 : Estimation de l'ICER en Tunisie en considérant le prix PCT 2018

Pays	Gain LYS*	Gain QALYs*	Coût acquisition TZ (USD)	Coût global incrémental *(USD)	ICER Tunisie (USD/QALY)	ICER Tunisie (USD/LYS)
Argentine	0,97	0,58	45 563	45 000	50 219,33	30 028,05
Bolivie	0,87	0,51	37 011	36 130	56 488,65	33 114,03
Brésil	0,92	0,55	61 302	60 830	53 124,02	31 758,92
Colombie	0,96	0,58	53 462	45 680	37 772,77	22 821,05
Pérou	0,93	0,56	32 441	31 170	50 748,59	30 558,29

* Les résultats incrémentaux utilisés dans ces calculs (LYS, QALYs et coûts) sont les résultats actualisés à un taux de 5%.

Moyenne ICER (TZ) en Tunisie = 49 670,67 USD/ QALY soit **120 426,54 TND/QALY**

Moyenne ICER (TZ) en Tunisie = 29 656,07 USD/LYS soit **71 901,14 TND/ LYS (année de vie sauvée)**

1USD = 2,4245 TND Taux BCT février 2018)

Les résultats en termes d'ICER sont très sensibles à la baisse du prix d'acquisition du trastuzumab. Une baisse notable de l'ICER est notée entre 2016 et 2018.

2.2. En considérant le prix d'acquisition CNAM :

En considérant le dernier prix d'acquisition du trastuzumab par la CNAM, le coût annuel par patient est estimé à 106 840,5 TND soit 44 067,02 USD, les résultats de l'estimation de l'ICER sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Estimation de l'ICER en Tunisie en considérant le prix CNAM 2018

Pays référent	Gain LYS *	Gain QALYs*	Coût annuel TZ (USD)	Coût global incrémental (USD)	ICER Tunisie (USD/QALY)	ICER Tunisie (USD/LYS)
Argentine	0,97	0,58	45 563	45 000	75 006,93	44 849,5
Bolivie	0,87	0,51	37 011	36 130	84 678,47	49 639,1
Brésil	0,92	0,55	61 302	60 830	79 263,67	47 385,89
Colombie	0,96	0,58	53 462	45 680	62 560,38	37 796,89
Pérou	0,93	0,56	32 441	31 170	76 421,46	46 017,22

Moyenne ICER (TZ) = 75 386,18 USD/QALY soit **182 773,80 TND/QALY**

Moyenne ICER (TZ) = 45 137,72 USD/LYS soit **109 436,4 TND/ LYS (année de vie sauvée)**

(1 USD = 2,4245 TND Taux BCT février 2018)

*Les résultats incrémentaux utilisés dans ces calculs (LYS, QALYs et coûts) sont les résultats actualisés à un taux de 5%.

3. Seuils d'efficience :

Pour qu'un produit pharmaceutique soit considéré coût efficace, l'OMS suggère que l'ICER ne doit pas dépasser trois fois le PIB par habitant⁽²⁶⁾, ce seuil correspond à 11 065,95 USD/QALY soit **26 829,40 TND/QALY** en Tunisie (1 USD = 2,4245 TND Taux BCT février 2018).

Selon le coût d'acquisition par la PCT :

-Jusqu'à septembre 2016, l'ICER était en moyenne **8,36 fois** le seuil d'efficience.

-Après les remises de 2016 et de 2017, l'ICER est passé à **4,5 fois** le seuil d'efficience.

Selon le coût d'acquisition par la CNAM, l'ICER/QALY est actuellement à **6,8 fois** le seuil d'efficience.

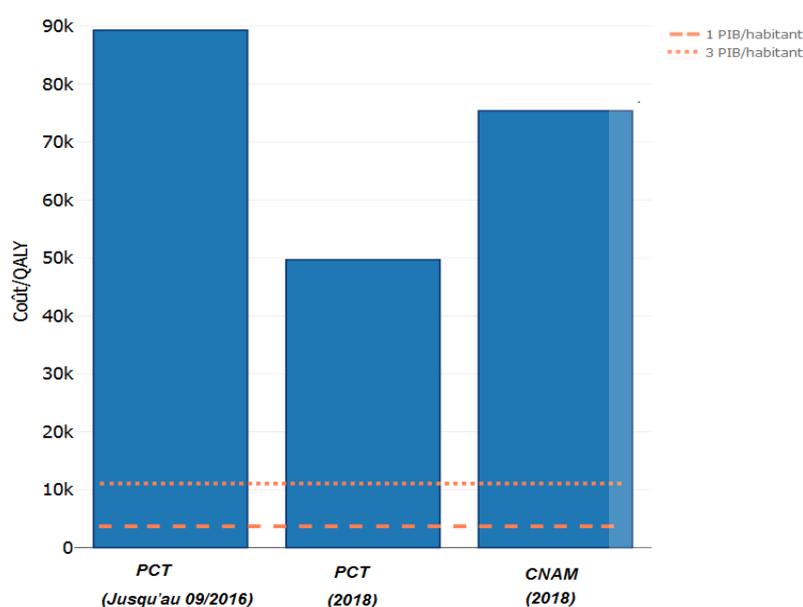


Figure 16 : Coût/QALY et seuils d'efficience

Dans le cadre d'un *Access program* qui avait démarré **fin 2016**, le laboratoire a lancé en accord avec les autorités Tunisiennes un programme pour assurer l'accès gratuit au trastuzumab à 74 patientes indigentes atteintes de cancer du sein au stade précoce, localement avancé et métastatique*. Le démarrage effectif de la première cure s'est fait entre fin 2016 et début 2017 pour les 74 patientes. En considérant que toutes les patientes finiront toutes leurs cures dans l'année suivante, ce don en unités gratuites s'élèvera à **2 739 776 CHF** ce qui équivaut dans le meilleur des cas à **16%** de remise*.

*Source des données : Le Laboratoire Roche, décembre 2017

Une courbe d'acceptabilité faite en prenant en compte uniquement **le prix d'acquisition PCT de 2018** a montré que la probabilité que le trastuzumab soit coût-efficace en Tunisie à son prix actuel pour un seuil d'une fois le PIB/QALY est de 0%. Cette probabilité continue à être nulle pour un seuil de trois fois le PIB/QALY au prix d'acquisition actuel et dans tous les scénarios y compris celui où une remise de 16% est appliquée (en prenant en compte l'*Access program*).

Une remise de 78 % est nécessaire pour que le trastuzumab soit coût-efficace pour un seuil d'efficacité de 3 fois le PIB/QALY, tel que recommandé par l'OMS, selon le coût d'acquisition PCT 2018 (Figure 17).

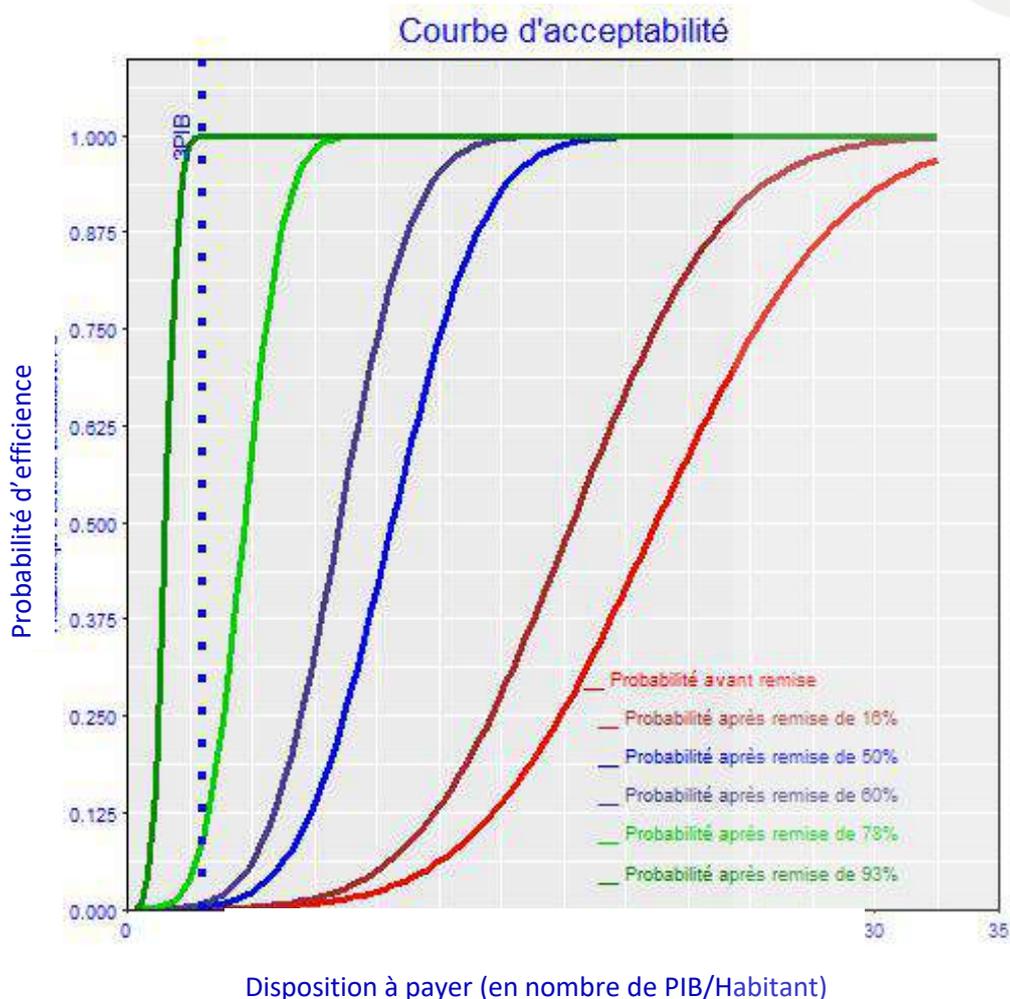


Figure 17 : Courbe d'acceptabilité pour le contexte Tunisien en considérant le prix d'acquisition PCT 2018

Les résultats actualisés de l'étude de l'Amérique Latine montrent que le trastuzumab produit un bénéfice incrémental de 0,51 à 0,60 QALY et de 0,87 à une année de vie sauvée. Des résultats comparables ont été retrouvés dans des études effectuées dans des pays à revenu élevé tels que le Royaume-Uni, la Finlande, le Canada et les Pays-Bas où le bénéfice incrémental était respectivement de 0,5, 0,6, 0,7 et 0,8 QALY^(23,27). Les coûts d'acquisition du trastuzumab sont actuellement proches entre les pays à revenu élevé et ceux à revenu faible et intermédiaire.

Les résultats des études coût-efficacité effectuées dans les pays développés montrent des ICERs du trastuzumab aux alentours d'une fois le PIB/QALY (1,5 ; 0,8 ; 1,1 ; 1,5 et 2,3 PIB/QALY respectivement pour Finlande, Etats-Unis, Royaume-Uni, Canada et Taiwan). Au Royaume-Uni, le NICE applique un seuil entre £20 000 et £30 000/QALY, proche de leur PIB national (£26 000). En Australie, le seuil souvent cité dans les études est de 55 000 USD/QALY, un peu moins important qu'une fois le PIB (66 400 USD). Par conséquent le trastuzumab est considéré coût-efficace dans ces pays à revenu élevé^(23,28). Les ICERs obtenus dans les PRFI, bien que proches de ceux obtenus dans les PRE, restent très loin du seuil d'une fois le PIB/QALY et même de celui du 3 fois le PIB/QALY, recommandé par l'OMS comme seuil d'efficience.

Il existe une corrélation entre les niveaux de richesse des pays et leurs dépenses en santé. Il serait donc insensé que lors de l'évaluation du coût-efficacité des interventions en santé, les pays à revenu moins important appliqueraient des seuils plus élevés en termes de PIB/QALY que ceux appliqués dans les pays à revenu élevé. Dans les évaluations économiques faites dans les PRE tels que les Etats unis, le Royaume-Uni, la Finlande et le Canada, les ICERs obtenus pour ce traitement représentaient entre 5,4 et 16,1 fois les dépenses de santé moyennes par habitant par année. En Amérique Latine, les ICERs du trastuzumab s'élèvent à 60,3 (en Uruguay) et à 825,9 fois (en Bolivie) les dépenses de santé moyennes par habitant par année⁽²³⁾.

En Tunisie, si on considère le coût d'acquisition PCT 2018, l'ICER est 192,52 fois la dépense de santé moyenne/habitant/année. Si on considère le coût d'acquisition CNAM, l'ICER du trastuzumab est 292 fois la dépense de santé moyenne/habitant/année.

Dans les PRE, les coûts évités (en termes de frais de gestion et d'hospitalisation) par la diminution des récidives et des complications peuvent compenser en grande partie le coût important imposé par certaines nouvelles technologies, ce qui n'est généralement pas le cas dans les PRFI, où les coûts d'hospitalisation sont relativement plus bas⁽²³⁾.

Ce rapport présente certaines limites : le laboratoire n'ayant pas répondu à la demande de l'INEAS de soumission d'une étude médico-économique, l'INEAS s'est substituée au laboratoire et seule une estimation du coût-efficacité du trastuzumab a pu être effectuée, en se basant sur des études pharmaco-économiques effectuées dans d'autres contextes.

Seul le coût d'acquisition du trastuzumab a été pris en compte dans cette évaluation. En effet, l'analyse de sensibilité effectuée en Amérique Latine a montré que les variations de coûts de soins, autres que le coût d'acquisition du traitement, avaient peu d'impact sur les résultats. De plus les dépenses de santé sont comparables entre la Tunisie et les pays de l'Amérique Latine cités dans l'analyse.

La similitude du gain en QALY entre toutes les études est très rassurante sur la précision du dénominateur du ratio incrémental coût efficacité.

Quelle que soit l'incertitude associée à cette évaluation, l'analyse de sensibilité probabiliste conforte les résultats de non efficacité du trastuzumab à son prix d'acquisition en Tunisie quelle que soit les ajustements qui pourraient être apportés à ce modèle et ses inputs.

Une dépréciation éventuelle ultérieure du dinar Tunisien entraînerait une aggravation de l'inefficience du trastuzumab dans cette indication.

CONCLUSION

Ce premier rapport d'évaluation des technologies de santé en Tunisie met en évidence la pauvreté de l'information disponible pour conduire des évaluations pharmaco-économiques parfaitement contextualisées. Une réflexion pluridisciplinaire devrait être engagée pour résoudre cette problématique.

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 haut niveau de preuves.

Le prix de vente actuel de trastuzumab en Tunisie est plus élevé que le prix de vente actuel dans de nombreux pays à revenu par habitant nettement plus élevé. Le produit représente une dépense d'environ 50 millions de dinars par année pour la CNAM, ce qui le place en tête des dépenses pharmaceutiques avec une dépense cumulée d'environ 277 millions de dinars depuis son lancement. Selon les prévisions, cette dépense va augmenter notablement au vu de la décision de le rembourser dans une nouvelle indication. Des ressources supplémentaires en termes d'infrastructure, de personnel infirmier, de surveillance cardiaque et de produits pharmaceutiques sont également à prévoir.

L'évaluation médico-économique montre que trastuzumab n'est pas coût-efficace à son prix de vente actuel en Tunisie. Pour atteindre le seuil d'efficacité recommandé par l'OMS selon le prix d'achat PCT, une remise de 78 % serait nécessaire. 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. Ces résultats sont cohérents avec les résultats observés dans des pays à revenu par habitant proche.

Une réflexion doit être engagée sur l'évolution du prix du trastuzumab et éventuellement des accords prix volume pour anticiper la croissance de l'impact budgétaire. Ces résultats devraient apporter un éclairage nouveau pour soutenir les acteurs de négociation de prix des biosimilaires d'Herceptin®.

L'évaluation économique devrait être reconduite à la lumière de nouvelles données contextualisées.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer : Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. Globocan 2012. 2012 [cité 5 mai 2017]. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Organisation Mondiale de La Santé (OMS). Cancer : Breast cancer [Internet]. OMS. [cité 5 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
3. Ministère de la Santé, Institut Salah Azaiz, Direction des Soins et Santé de Base, Institut National de Santé Publique. Registre des Cancers : Données 2007-2009. Nord Tunisie; 2017 mai p. 118.
4. Ismaili N, Elmajjaoui S, Tahri A, Benjaafar N, Errihani H, Belbaraka R. Le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein. *Presse Médicale*. 1 juill 2013;42(7):1069-80.
5. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. trastuzumab containing regimens for early breast cancer. In: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 4 juin 2018]. Disponible sur : <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006243.pub2/full>
6. France, Institut National de Cancer. LES MÉDICAMENTS UTILISÉS POUR TRAITER LE CANCER DU SEIN [Internet]. Institut National de Cancer. [cité 12 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees>
7. Leung W, Kvizhinadze G, Nair N, Blakely T. Adjuvant trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer by Age and Hormone Receptor Status: A Cost-Utility Analysis. *PLoS Med*. août 2016;13(8):e1002067.
8. Tunisie, Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM). Fiche Produit : HERCEPTIN [Internet]. AMMS par nom de spécialité. 2008 [cité 8 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.dpm.tn/index.php/medicaments-a-usage-humain/amms-par-nom-de-specialite>
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 134 Treatment of primary breast cancer [Internet]. 2013 [cité 20 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/sign-134-treatment-of-primary-breast-cancer.html>
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2017 [cité 20 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80>
11. la Société Tunisienne d'Oncologie Médicale. Référentiels et Recommandations de la Société Tunisienne d'Oncologie Médicale. STOM; 2016.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer (update) | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2018 [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10016>

13. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S. trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Oncologist*. 6 janv 2008;13(6):620-30.
14. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*. 9 juin 2011;6(6):e21030.
15. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 1 juin 2011;37(4):312-20.
16. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 1 mai 2008;109(2):231-9.
17. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Azambuja E de, 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. *The Lancet*. 25 mars 2017;389(10075):1195-205.
18. Haute Autorité de Santé. HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP: 562 103-7) [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400626/fr/herceptin-150-mg-poudre-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion-boite-de-1-flacon-de-15-ml-cip-562-103-7
19. Morgan SG, Vogler S, Wagner AK. Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: A survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia. *Health Policy*. 1 avr 2017;121(4):354-62.
20. Young KE, Soussi I, Toumi M. The perverse impact of external reference pricing (ERP): a comparison of orphan drugs affordability in 12 European countries. A call for policy change. *J Mark Access Health Policy*. 1 janv 2017;5(1):1369817.
21. Netherlands Cancer Institute. Cancer drug costs and payment issues in European countries. [Internet]. 2017 [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <http://healthdocbox.com/Cancer/77296919-Cancer-drug-costs-and-payment-issues-in-european-countries.html>
22. Buendia J, Vallejos C, Pichon-Riviere A. An economic evaluation of trastuzumab as adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer patients in Colombia (Provisional abstract). *Biomedica*. 2013;33(3):411-7.
23. Pichon-Riviere A, Garay OU, Augustovski F, Vallejos C, Huayanay L, Bueno M del PN, et al. IMPLICATIONS OF GLOBAL PRICING POLICIES ON ACCESS TO INNOVATIVE DRUGS: THE CASE OF TRASTUZUMAB IN SEVEN LATIN AMERICAN COUNTRIES. *Int J Technol Assess Health Care*. janv 2015;31(1-2):2-11.
24. Aboutorabi A, Hadian M, Ghaderi H, Salehi M, Ghiasipour M. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant treatment for early breast cancer. *Glob J Health Sci*. 14 août 2014;7(1):98-106.

25. Ansari pour A, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Adjuvant trastuzumab Therapy for Early HER2-Positive Breast Cancer in Iran: A Cost-Effectiveness and Scenario Analysis for an Optimal Treatment Strategy. *Pharmacoeconomics*. 9 août 2017;
26. World Health Organization. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE) [Internet]. World Health Organization. 2014 [cité 25 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/choice/cost-effectiveness/en/>
27. Seferina SC, Ramaekers BLT, de Boer M, Dercksen MW, van den Berk mortel F, van Kampen RJW, et al. Cost and cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in the real world setting: A study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncotarget*. 3 oct 2017;8(45):79223-33.
28. Leung HWC, Chan ALF, Muo C-H, Leung JH. Cost-effectiveness of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as a first-line treatment for HER-2 positive metastatic breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. avr 2018;18(2):207-13.

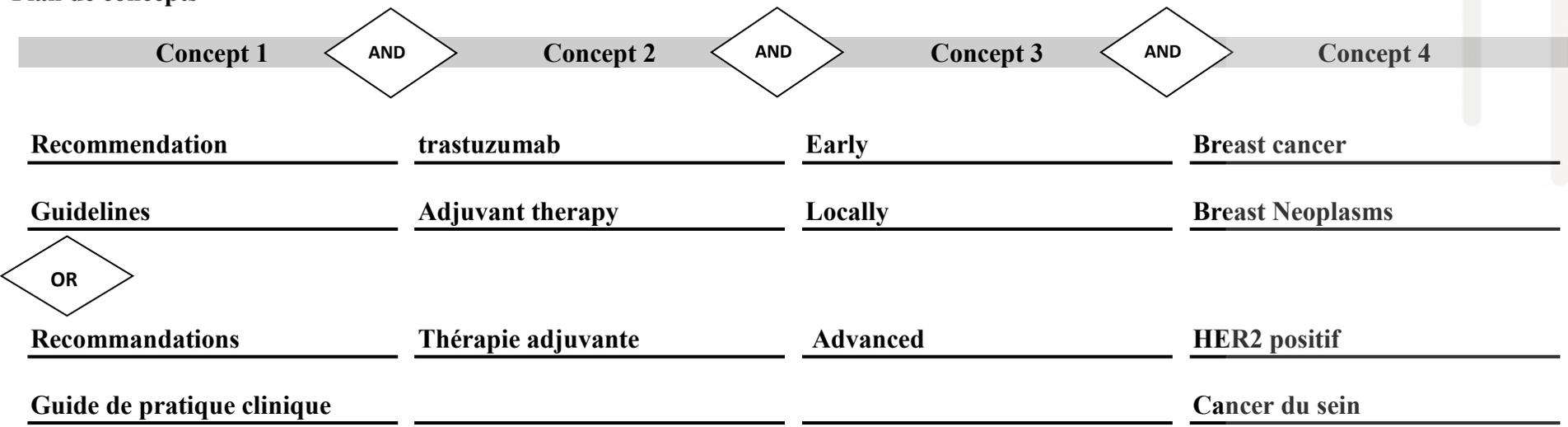
ANNEXE A

STRATEGIE DE RECHERCHE DE LA REVUE CLINIQUE

Sujet : Intérêt clinique du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein précoce et localement avancé

Bases de données : NGC (AHRQ) #1 G-I-N #2 SIGN #3
NICE #4

Plan de concepts



+ Limites de la recherche :
Linguistique : Anglais, français
Chronologique : Janvier 2013 – Décembre 2017
Type de document : Guide de Pratique Clinique

Étapes de la recherche

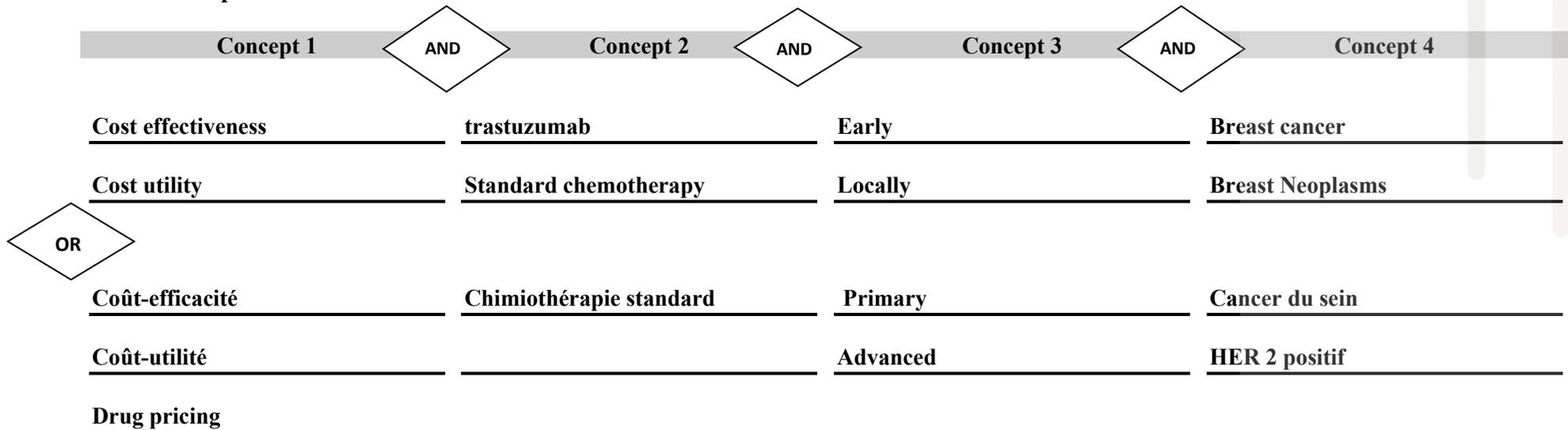
Recherche #	Equation de recherche	Résultats obtenus
# 1	Early and locally advanced breast cancer AND trastuzumab	5
# 2	Early breast cancer	5
# 3	Recherche par thème (arborescence)	1
# 4	Early and locally advanced breast cancer AND trastuzumab	12

STRATEGIE DE RECHERCHE DE LA REVUE ECONOMIQUE

Sujet : Coût efficacité du trastuzumab ajouté à la chimiothérapie adjuvante pour le traitement de Cancer du sein précoce

Bases de données : IJTAHC #1 CRD #2 Pubmed #3
Value in Health (ISPOR) #4 Cochrane library #5 Science direct #6

Plan de concepts



+ Limites de la recherche :

Géographique : Low and middle income countries (pays à revenu faible et intermédiaire)

Linguistique : Anglais, français

Chronologique : Janvier 2013 – Décembre 2017

Type de document : Etudes coût-efficacité, études coût-utilité

Étapes de la recherche

Recherche #	Equation de recherche	Résultats obtenus
# 1	trastuzumab	5
# 2	trastuzumab	36
# 3	(Cost effectiveness OR cost utility) AND (trastuzumab AND early breast cancer)	19
# 4	trastuzumab AND early breast cancer	40
# 5	(trastuzumab AND early breast cancer)	12
# 6	(trastuzumab AND early breast cancer) AND (cost effectiveness OR cost utility)	138

ANNEXE B

Evaluation de la qualité méthodologique des guides de pratique clinique

	Min	Max	NICE*				SIGN*				CCO**				AHRQ**			
			E1	E2	t	%	E1	E2	t	%	E1	E2	t	%	E1	E2	t	%
Domain 1. Champ et objectifs	6	42	19	17	36	83	19	19	38	89	18	17	35	81	16	16	32	72
Domain 2. Participation des groupes concernées	6	42	18	17	35	81	20	20	40	94	18	17	35	81	15	15	30	67
Domain 3. Rigueur d'élaboration du GPC	16	112	50	49	99	86	56	56	112	100	45	45	90	77	34	32	66	52
Domain 4. Clarté et présentation	6	42	21	19	39	92	21	20	41	97	18	17	38	81	14	14	28	61
Domain 5. Applicabilité	8	56	21	21	42	71	19	20	39	65	17	15	32	50	13	12	25	35
Domain 6. Indépendance éditoriale	4	28	13	12	25	88	13	14	27	96	12	11	23	79	9	9	18	58
Qualité générale du guide (1 à 7)			6	6			7	7			5	5			4	4		
Recommandation de l'utilisation du guide			oui	oui			oui	oui			oui	non			non	non		

* : Guide retenu

** : Guide non retenu

< 40 % **Rouge : qualité faible**> 41-70 **Orange : qualité intermédiaire**> 71 **Vert : qualité élevée**

ANNEXE C

I/ Données probantes et niveaux de preuve relatifs aux principales recommandations du CPG SIGN

Evidence statements

(1++)*

Large meta-analyses confirm a clear benefit of trastuzumab in patients with HER-2 positive breast cancer (defined as 3+ on immune histo chemistry (IHC) or 2+ on IHC and fluorescence in situ hybridisation (FISH) amplified). A meta-analysis of 13,493 women in five RCTs with HER-2 positive breast cancer demonstrated improved DFS in patients treated with a trastuzumab and chemotherapy regimen compared to chemotherapy alone (RR 0.62, 95% CI 0.56 to 0.68, $p < 0.0001$), improved OS (RR 0.66, 95% CI 0.57 to 0.77, $p < 0.0001$), lower loco regional recurrence rate (RR 0.58, 95% CI 0.43 to 0.77, $p = 0.0002$) and lower distant recurrence rate (RR 0.60, 95% CI 0.53 to 0.68, $p < 0.0001$). The majority of these trials used one year of trastuzumab (either weekly or three weekly infusions).

(1++)*

A Cochrane meta-analysis of 11,991 women with HER-2 positive breast cancer demonstrated improvement in DFS and OS with the addition of trastuzumab to standard chemotherapy (DFS HR 0.6, 95% CI 0.50 to 0.71, $p < 0.00001$; OS HR 0.66, 95% CI 0.57 to 0.77, $p < 0.00001$). Another meta-analysis demonstrated reduction in risk of death from any cause (OR=0.78, 95% CI 0.69 to 0.88, $p = 0.001$; reduction in locoregional recurrence, (oR=0.53, 95% CI 0.44 to 0.65, $p = 0.001$); and reduction in distant recurrence, (OR=0.62, 95% CI 0.55 to 0.69, $p = 0.001$). There was a lower risk of mortality when trastuzumab was given concurrently, compared with sequential treatment.

Trials are ongoing to determine whether one year is the optimum duration of trastuzumab treatment. Results from the HERA trial suggest no additional benefit for two years trastuzumab. The PHARE trial, which included shorter duration trastuzumab, suggests that six months of treatment is not inferior to one year. The results of these trials have been presented in abstract form and final results are awaited.

There is a lack of RCT evidence to support or refute the use of trastuzumab in patients with tumours <1 cm in size (T1a or T1b), as these patients were not included in the published trials. Results are awaited from ongoing trastuzumab trials which do include this patient group.

(1+)*

The addition of trastuzumab to chemotherapy (particularly anthracycline based treatment) in one trial increased the risk of cardiac dysfunction. This finding has been confirmed by a meta-analysis of 11,882 patients with early and advanced breast cancer, which showed that the incidence of left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease was 7.5% (95% CI 4.2% to 13.1%) and incidence of congestive heart failure (CHF) was 1.9% (95% CI 1.0% to 3.8%) for those patients receiving trastuzumab.⁷⁶ The sub group who received anthracyclines with trastuzumab had an incidence of CHF of 3.0% (95% CI 2.5% to 3.5%), while for non-anthracycline containing chemotherapy it was 1.5% (95% CI 0.5% to 4.3%). When trastuzumab and anthracyclines were administered sequentially, the incidence of CHF was 1.7% (95% CI 1.4% to 2.1%), whereas the incidence was significantly higher 13.9% (95% CI 9.4% to 20.0%) when trastuzumab and anthracyclines were administered concurrently. In a Cochrane review, patients receiving trastuzumab in addition to adjuvant chemotherapy had a fivefold increase in the risk of CHF, with a significantly increased risk of CHF when trastuzumab and anthracyclines were administered concurrently, rather than sequentially.

(4)*

A consensus statement for the assessment and management of cardiac function in patients receiving trastuzumab highlights that:

- *cardiac assessment, including LVEF measurement, should be performed before any chemotherapy.*
- *heart function measurement should be referenced to the local normal range for the modality used.*
- *management of cardiac risk factors including hypertension should occur before the first cycle of chemotherapy.*
- *reassessment of LVEF should occur after completing chemotherapy and before starting trastuzumab. Repeat measurements should be performed after four and eight months of trastuzumab treatment.*

The consensus statement also makes recommendations on interrupting and restarting trastuzumab treatment, gives clear advice on initiating an angio tensin converting enzyme (ACE) inhibitor and when to consult a cardiologist. The standard duration of treatment with trastuzumab is currently one year.

(*)LoE: Level of Evidence:

1⁺⁺ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.

1⁺ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.

1⁻ Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.

2⁺⁺ - High quality systematic reviews of case control or cohort studies.

- High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is casual.

2⁺ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is casual.

2⁻ Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not casual.

3 Non-analytic studies, eg case reports, case series.

4 Expert opinion.

II/ Données probantes et niveaux de preuve relatifs aux principales recommandations du CPG NICE

Clinical Evidence

Two papers reporting from the HERA trial (Herceptin Adjuvant) trial (Smith et al., 2007 and Suter et al., 2007), one joint-analysis of the NSABP B-31 trial (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), B-31 trial and the NCCTG N9831 trial (North Central Cancer Treatment Group) (Romond et al., 2005), two papers which considered cardiac dysfunction in the NSABP B-31 (Tan-Chiu et al., 2005) and NCCTG N9831 (Perez et al., 2008), a meta-analysis of cardiotoxicity and brain metastases with adjuvant trastuzumab (Bria, 2008), a paper from the FinHer trial (Joensuu et al., 2006) and an abstract from the E2198 trial (Budzar et al., 2007) were identified which considered the adjuvant treatment of early breast cancer with trastuzumab. One small trial (Budzar et al., 2007) was identified which considered the primary systemic treatment of early breast cancer with trastuzumab.

Sequential chemotherapy

The HERA trial results at 1-year follow-up were included in the TA 107 (NICE 2006a), the 2-year follow-up of those who received 1-year treatment with trastuzumab showed improved overall survival(*) and distant recurrence event-free survival benefit for trastuzumab compared with the control group (Smith et al., 2007). A further study considered the trastuzumab-associated cardiac adverse events from HERA, this identified a higher incidence of cardiac end points (severe congestive heart failure (CHF), symptomatic CHF and confirmed left ventricular ejection fraction (LVEF) drop) in the trastuzumab group compared with the control group.

Concurrent chemotherapy

The joint analysis of the NSABP B-31 and NCCTG N9831 trials identified improved disease free survival(**), overall survival and distant metastases as a first distant recurrence with trastuzumab compared with the control group. Cardiac dysfunction in the NSABP B-31 identified higher relative risk of a cardiac event with trastuzumab compared with control, with no significant difference between the groups in the cumulative incidence of cardiac events (Tan-Chiu et al., 2005).

Meta-analysis

A safety and efficacy meta-analysis identified an increased risk of grade III-IV CHF, asymptomatic LVEF and brain metastases with trastuzumab compared with controls, along with prolonged disease-free survival, prolonged distant disease-free survival and prolonged overall survival with trastuzumab (Bria, 2008).

Shorter duration

The FinHer trial showed improvements in recurrence (or died without recurrence) and distant recurrence for the trastuzumab arm (9 week duration) compared with the control group. There was no significant difference between the groups for overall survival or in adverse events (Joensuu et al., 2006).

The E2198 trial did not identify a significant advantage for prolonged trastuzumab administration (10 weeks compared with 52 weeks).

Primary systemic therapy

One small study identified improved disease-free survival with primary systemic 24-week chemotherapy and trastuzumab regimen compared with chemotherapy alone (Budzar et al., 2007).

ANNEXE D

Evidence Table 1: An economic evaluation of trastuzumab as adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer patients in Colombia

REFERENCE	STUDY	INFORMATION SOURCES	TREATMENT COMPARISON	ANALYSIS	RESULTS	CONCLUSIONS	QUALITY OF EVIDENCE
<p>Abbreviated citation: Buendia 2013</p>	<p>Type of assessment: Cost-Effectiveness Analysis</p> <p>Aims: To increase the economic evidence of adjuvant trastuzumab therapy and to support decision making from the perspective of healthcare payers</p> <p>Period of execution: Not available</p> <p>Number of participants / group: Patients enrolled in the NCCTG and NSABP trials</p> <p>Characteristics of participants: 50 year old women with invasive breast cancer resected by lumpectomy or mastectomy and axillary dissection with pathologically involved axillary nodes. The tumor had to be HER2-positive (immunohistochemistry score of 3+ or fluorescence in situ hybridization [FISH]-positive) and had to be verified centrally [NCCTG N9831] or by an approved laboratory [NSABP B-31]) Patients had to have normal hematologic, hepatic, and renal function, and normal left ventricular ejection fraction, as assessed by multigated acquisition scan or echocardiogram</p>	<p>Source of effectiveness data: 4 year follow up of NCCTG N9831 and NSABP B-31 trials</p> <p>Source of cost data: earlier cost studies, adjusted for current inflation in Colombia (2010), and National Health Reference Price List (SOAT 2010)</p>	<p>Comparison: Adjuvant trastuzumab versus standard chemotherapy alone</p>	<p>Analytical viewpoint: Health care payers</p> <p>Cost discount rate: 5%</p> <p>Benefit discount rate: 5%</p>	<p>Costs/benefits/ summary of costs and benefits: The discounted lifetime medical expenditure (discount rate of 5%) was 132,361\$ per patient treated with trastuzumab and 75,315\$ without trastuzumab</p> <p>Incremental analysis: Incremental QALY of 0,8 years was generated with trastuzumab ICER for trastuzumab is 71,491\$ per QALY gained. (Table5: Cost effectiveness analysis)</p> <p>Sensitivity analysis: One-way sensitivity analyses showed: *cost-effectiveness of trastuzumab was sensitive to the discount rate - ICER with discount rate of 0% of 39,724 \$ and 115,132\$ with discount rate of 10%-; and duration of clinical benefit - ICER with 10 years of duration of clinical benefit of 46,397\$. * total cost by health state, utility by health state and transition probabilities, price and HR of trastuzumab, showed little change The probability that the ICER of 1year trastuzumab was less than 15,000\$ was 12.4% (Figure2:Acceptability curve)</p>	<p>1-year adjuvant trastuzumab treatment is not cost-effective in Colombia, using the definition of WHO cost-effectiveness threshold of 3 times GDP per capita</p>	High

Evidence Table 2: Implication of global pricing policy on access to innovative drugs: the case of trastuzumab in seven Latin American countries

REFERENCE	STUDY	INFORMATION SOURCES	TREATMENT COMPARISON	ANALYSIS	RESULTS	CONCLUSION	QUALITY OF EVIDENCE
<p>Abbreviated citation: Andres PR 2015</p>	<p>Type of assessment: Cost-Effectiveness Analysis</p> <p>Aims: To evaluate the potential implications that current pricing policies of trastuzumab might have in terms of cost-effectiveness, coverage, and accessibility for patients with early HER2-positive breast cancer in seven LA countries: Argentina, Bolivia, Brazil, Colombia, Chile, Peru, and Uruguay.</p> <p>Period of execution: Not available</p> <p>Number of participants / group: A hypothetical cohort of 10,000 women modeled for each strategy</p> <p>Characteristics of participants: 55 years old women, entering the model in the R state, have a HER2-positive early breast cancer which has been completely excised and treated with at least four cycles of adjuvant chemotherapy and are able to receive adjuvant treatment with trastuzumab.</p>	<p>Source of effectiveness data: HERA trial</p> <p>Source of cost data: Public sector sources: registries and hospital charges were used in all countries. When necessary, inflation adjustments were applied using local Consumer Price Indexes (CPI).</p>	<p>Comparison: 12 months of adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer with and without trastuzumab.</p>	<p>Analytical viewpoint: Perspective of health care system in 7 Latin American countries</p> <p>Cost discount rate: 5 %</p> <p>Benefit discount rate: 5%</p>	<p>Costs/benefits/ summary of costs and benefits: Base case analysis, undiscounted results showed that trastuzumab results in a gain ranging from 1.67 to 2.13 LYs or 1.05 to 1.36 QALYs, at an incremental cost of 23,374 \$ to 60,741\$ per patient in a lifetime horizon across countries. Corresponding discounted values were 0.87 to 1.00 LY; 0.51 to 0.60 QALYs; and 24,700 \$ to 60,800 \$.</p> <p>Incremental analysis: Cost per QALY gained that ranges from 42,100 \$ to 110,300 \$. (Table 3)</p> <p>Sensitivity analysis: *A deterministic sensitivity analyses showed that the most influential parameters were the discount rate, the HR of trastuzumab and the cost of trastuzumab treatment. *The probabilistic showed a 0 percent probability of sensitivity analyses trastuzumab being cost-effective if the WTP threshold is 1 GDPPC per QALY. Under a WTP threshold of 3 GDPPC per QALY, the probability of trastuzumab being cost effective continued to be zero in all countries except for Chile and Uruguay, where the values were 4.3 percent and 26.6 percent, respectively. (Figure2)</p>	<p>The addition of 12months' adjuvant treatment with trastuzumab was both more effective and more costly than standard care in all countries and all scenarios</p>	<p>High</p>

Evidence Table 3: Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant treatment for early breast cancer

REFERENCE	STUDY	INFORMATION SOURCES	TREATMENT COMPARISON	ANALYSIS	RESULTS	CONCLUSIONS	QUALITY OF EVIDENCE
<p>Abbreviated citation: Ali Aboutorabi 2015</p>	<p>Type of assessment: Cost-Effectiveness Analysis</p> <p>Aims: To estimate cost effectiveness of adjuvant trastuzumab therapy in early breast cancer in Iran. Provide useful evidence regarding efficiency of trastuzumab treatment for health care decision makers in the country.</p> <p>Period of execution: Not available</p> <p>Number of participants / group: Based on BCIRG006 clinical trial</p> <p>Characteristics of participants: 50 year women (average age) with HER2 positive early breast cancer; the same entry criteria as in the BCIRG 006 trial</p>	<p>Source of effectiveness data: BCIRG 006 clinical trial data</p> <p>Source of cost data: From literature</p>	<p>Comparison: 12 months of trastuzumab adjuvant therapy versus standard chemotherapy alone</p>	<p>Analytical viewpoint: Perspective of the Iranian health care system.</p> <p>Cost discount rate: 3%.</p> <p>Benefit discount rate: 3%</p>	<p>Costs/benefits/ summary of costs and benefits: In the base case analysis, QALYs gained with AC-T regimen (strategy 1) and with 52 weeks adjuvant trastuzumab treatment for HER2-positive patients (strategy 2) were 11.11 and 11.98, respectively. trastuzumab produced an extra 0.87 QALYs. The total costs for AC-T adjuvant and AC-T adjuvant treatments were 12,388 \$ and 56,984 \$ respectively</p> <p>Incremental analysis: ICER = 51302 \$ per QALY.</p> <p>Sensitivity analysis: One way sensitivity analyses of variables in the model showed that model is sensitive to changes in the cost of trastuzumab, discount rate for outcomes and hazard ratio in AC-TH group</p>	<p>12 months trastuzumab adjuvant chemotherapy in early breast cancer is not a cost-effective therapy for the patients with HER2-positive in Iran using WHO cost-effectiveness threshold base on GDP per capita .</p>	Moderate

Evidence Table 4: Adjuvant trastuzumab Therapy for Early HER2-Positive Breast Cancer in Iran: A cost-effectiveness and scenario analysis for an optimal treatment strategy

REFERENCE	STUDY	INFORMATION SOURCES	TREATMENT COMPARISON	ANALYSIS	RESULTS	CONCLUSIONS	QUALITY OF EVIDENCE
Abbreviated citation: Ansaripour 2017	<p>Type of assessment: Cost-Effectiveness analysis</p> <p>Aims: To provide a model-based cost-effectiveness analysis of adjuvant trastuzumab for patients with early HER2-positive BC from an Iranian healthcare perspective.</p> <p>Period of execution: Not available</p> <p>Number of participants / group: Not indicated</p> <p>Characteristics of participants: women with early HER2-positive breast cancer- age at onset of treatment is 45 years in accordance with the results of claims database and epidemiological studies in Iran.</p>	<p>Source of effectiveness data:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment effect from Cochrane review based on meta-analysis of 8 RCTs - Cancer progression: HERA trial 4 years follow up - - Cardiotoxicity: HERA trial and a cohort study of 6504 individuals in one province of Iran- - Mortality: online data of National Organization for Civil Registration (NOCR); a cohort study of 6504 individuals in one province of Iran and another Iranian study of BC mortality rates in 3 different age ranges from the NOCR <p>Source of cost data: Recent study that investigated healthcare costs and resource use in both the public and private sectors in Iran (Ansaripour 2016)</p>	<p>Comparison: Standard Chemotherapy versus chemotherapy with trastuzumab for 6, 9 and 12 months</p>	<p>Analytical viewpoint: Iranian healthcare perspective</p> <p>Cost discount rate: 3,5%</p> <p>Benefit discount rate: 3,5%</p>	<p>Costs/benefits/summary of costs and benefits: QALYs were 0.65 (6 months), 0.87 (9 months) and 1.14 (12 months) Incremental costs (versus no trastuzumab) were €8826 (6 months), €13,808 (9 months) and €18,588 (12 months)</p> <p>Incremental analysis: ICER/QALY were € 14625 (6 months), €16 370 (9 months) and € 16 695 = 19 825 \$ (12 months)</p> <p>Sensitivity analysis: Deterministic one-way sensitivity analysis revealed that the key drivers were the acquisition cost and clinical effectiveness of 1 year of trastuzumab use versus no trastuzumab. Probabilistic one-way sensitivity analysis showed that when the cost of trastuzumab was changed from -30 to +30% in the base-case, the probability of the 1-year regimen being cost effective decreased from 41 to 8%. However, 6 months of trastuzumab therapy showed less of a change (9; 34-43%) at a threshold of 3 × GDP.</p>	<p>In Iran, the most cost-effective strategy is 6 months of trastuzumab, but only for patients younger than 59 years of age.</p> <p>A significant price reduction is necessary to make trastuzumab cost effective for all patients</p>	High

ANNEXE E

- **Saisine CNAM** : 20 Mai 2017
- **Dates de relecture du DRAFT**
 - 11 Octobre 2017
 - 19 Février 2018
 - 4 Juin 2018
- **Date d'envoi du DRAFT à la CNAM pour commentaires** : 06 Juillet 2018
- **Date d'envoi du DRAFT au laboratoire Roche pour commentaires** : 17 Juillet 2018
 - **Date de réception du DRAFT commenté** : 25 Juillet 2018
 - **Date de l'évaluation de la pertinence des commentaires et intégration dans le DRAFT** : 26 Juillet 2018
- **Envoi du rapport révisé aux parties prenantes du système de santé** : Juillet – Septembre 2018
 - Cabinet de Monsieur le Ministre de la Santé
 - Cabinet de Monsieur le Ministre des Affaires Sociales
 - Direction Générale de la Santé
 - Direction de la Pharmacie et du Médicament
 - Direction Générale des Structures Sanitaires Publiques
 - Pharmacie Centrale de Tunisie
 - Centre National de Pharmacovigilance
 - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
 - Commission de révision du régime de base



**Cet avis ETS a été préparé avec l'aide financière de l'Union Européenne
Les opinions exprimées sont celles des auteurs et ne représentent pas la position de l'UE.**