

Table Ronde N°7 :

Evaluation au remboursement des anticancéreux : méthodologie, relation entre quantité d'effet et besoin thérapeutique

Qu'entend – on par évaluation au remboursement?

- L'évaluation est faite par la Commission de la Transparence avec une cotation du SMR qui donne l'accès au remboursement.
- Le SMR tient compte :
 - ✓ Du caractère de gravité de l'affection traitée (morbidité, mortalité)
 - ✓ Du rapport efficacité tolérance
 - ✓ De la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (notamment par rapport aux autres thérapies disponibles)
 - ✓ De l'intérêt de santé publique (fardeau de la maladie, couverture du besoin thérapeutique et réponse par rapport au besoin, transposabilité des données dans la vie réelle, impact sur le système de soin)

Qu'entend – on par évaluation au remboursement ?

- La commission évalue aussi l'ASMR qui est la valeur ajoutée relative:
 - ✓ Par la taille de l'effet
 - ✓ Par rapport à un comparateur/ des comparateurs à défaut par rapport à la stratégie thérapeutique
 - ✓ Selon des critères d'évaluation et des règles méthodologiques qui définissent un niveau de preuve
 - ✓ La quantité d'effet est appréciée sur sa pertinence clinique et non pas seulement par sa significativité statistique
- Et aussi la population cible, celle pour laquelle l'avis recommande le remboursement

La problématique

- La survie globale est considérée par la commission de la transparence comme le critère d'évaluation du bénéfice clinique
- Elle n'est pas applicable en tant que critère principal dans tous les types de cancer : maladies lentement évolutives et disponibilité de traitement de rattrapage :
 - ✓ L'existence de traitements des lignes ultérieures surtout lorsqu'ils apparaissent en cours de développement peuvent rendre difficilement interprétable une OS prise en critère principal
 - ✓ Le bénéfice clinique recherché est-il toujours en termes de survie, certains cancers de par l'amélioration de leur prise en charge devenant des maladies chroniques?
- Quels autres critères sont à considérer comme mesure du bénéfice clinique en oncologie?
- Quel que soit le critère retenu pour évaluer le bénéfice clinique quelle quantité d'effet est considérée comme cliniquement significative pour amener au remboursement?
- Comment intervient le besoin thérapeutique dans l'appréciation de la quantité d'effet
- Quels sont les comparateurs pertinents à retenir?
- Pour quelle population cible ?

Plan de la discussion de la table ronde

- Les critères d'efficacité en oncologie
 - ✓ Selon les guidelines disponibles
 - ✓ Analyse de leur variabilité et leur validité
 - ✓ Tentative de rationalisation des critères à partir de l'analyse des avis de la Commission de la Transparence

- L'analyse statistique des critères d'efficacité : considérations méthodologiques pour estimer la quantité d'effet

- Quels autres critères que les critères d'efficacité doit-on considérer pour le remboursement ?

- Particularités des critères de remboursement par rapport aux critères d'enregistrement : éléments disponibles au moment de l'évaluation au remboursement; quels éléments produire dans des études complémentaires en post inscription?

Critère d'efficacité et oncologie

- En oncologie, la survie globale est le critère préféré pour mesurer le bénéfice clinique
 - ✓ mais de nombreux autres critères d'efficacité sont évalués dans les essais.

- Des recommandations sont disponibles pour décrire et évaluer l'activité anti-tumorale d'un traitement
 - ✓ Tumeurs solides : Recist 1.1 Eisenhauer EA EJC 2009
 - ✓ Hémopathies malignes : Cheson 2007

- Guidelines des autorités
 - ✓ FDA : *Guidance for Industry, Clinical trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and biologics (May 2007)*
 - ✓ EMEA : *Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 Rev.3/Corr.2, Dec 2005)*

Quels sont les principaux critères d'efficacité en oncologie?

- **Survie globale (Overall Survival, OS) : Décès**
 - ✓ Délai entre randomisation et décès quelque soit la cause ou date de dernière nouvelle
 - ✓ C'est **LA** mesure d'efficacité mais requiert souvent de nombreux patients et un long suivi

- **DFS, PFS : décès ou progression tumorale**
 - ✓ Survie sans maladie (Disease Free Survival), situations adjuvantes
 - ✓ Survie sans progression (Progression Free Survival) , situations métastatiques
 - ✓ Délai entre randomisation et récurrence locale ou à distance (DFS), ou progression (PFS) second cancer ou décès quelle que soit la cause
 - ✓ **Critères de substitution de l'OS** s'ils sont validés (colon), ou critères intermédiaires si non validés

- **Taux de réponse : uniquement progression tumorale**
 - ✓ Taux de réponse objective (Objective response rate ORR),
 - ✓ Taux de réponse complète (Complete Response Rate)
 - ✓ Critères intermédiaires, substitution dans les hémopathies malignes

La survie globale

Avantages	Inconvénients
Pertinence clinique maximale : correspond au 1 ^{er} bénéfice que l'on souhaite apporter au patient	Nécessite un nb important de patients et/ou un suivi prolongé quand les décès sont rares
Mesure sans biais d'évaluation	Inclut les causes de décès non liées au cancer qui viennent diluer l'effet quand la survie est prolongée
	Dilution de l'effet d'un traitement de 1 ^{ère} L par les traitements de lignes ultérieures et par les cross-over ou switch
	Difficile à apprécier en cas de risque compétitif de décès (âge..)

La PFS et DFS

Avantages	Inconvénients
Pertinence clinique: temps durant lequel il n'y a pas l'évidence clinique de progression tumorale	Moment de la progression non mesuré précisément (résultat dépend du moment de la lecture) : définition variable selon le type de cancer et les différentes études,
Temps plus court que OS → évaluation plus précoce des effets du traitement	Absence de valeur de référence historique du fait de l'évolution des connaissances et technologies
Reflète plus directement l'action anti-tumorale que la survie	Nécessite une plus grande amplitude d'effet que l'OS pour être considéré comme cliniquement pertinent
Non influencé par un traitement de ligne ultérieure	Biométrie : sensibilité, spécificité et reproductibilité de la mesure (y compris deuxième lecture par revue indépendante ou lecture centralisée),
	Entraîne un biais de selection des patients : critères d'exclusion quand la maladie est non mesurable

La Réponse Tumorale/ Biologique

Avantages	Inconvénients
Critère explicatif documentant l'action directe des traitements sur la masse tumorale : suivi clinique usuel	Ne correspond pas directement à un objectif thérapeutique
Peut être évalué plus tôt (1 ^{er} signe d'efficacité) et dans des études à plus faible effectif que la survie globale	Biais de mesure: à évaluer préférentiellement en aveugle
Utile en cas d'absence de randomisation ou de bras comparateur	N'est pas un critère de substitution (survie, PFS), sauf pour les hémopathies
Utilisable comme critère dans les phases initiales du développement	La stabilisation est une faiblesse de ce critère pour l'évaluation ultérieure

La quantité d'effet absolue et relative

- La notion de quantité d'effet pour le SMR et l'ASMR
 - ✓ Intègre l'effet (sur quoi et quel critère) et la quantité (combien),

- Son appréciation est différente par rapport à celle réalisée en AMM :
 - ✓ La pertinence clinique d'une quantité d'effet statistiquement significative
 - ✓ La prise compte du besoin thérapeutique
 - ✓ La prise en compte du fardeau de la maladie et de la population cible
 - ✓ La capacité à extrapoler les résultats des essais à la pratique réelle (transposer)

- La cohérence de la quantification s'impose pour garantir l'équité

Expression de la quantité d'effet

- Le critère principal que ce soit l'OS ou la PFS ou la DFS s'exprime sous la forme de courbes de survie
- Quelle mesure statistique reflète au mieux la taille de l'effet ?
- A quel temps évaluer l'efficacité ?
- Médiane de survie / estimation de la survie à un temps t
 - ✓ Un critère facilement compréhensible
 - ✓ Représente un seul point de la courbe
 - ✓ Elle peut ne pas être atteinte dans un bras
- Le Hazard Ratio :
 - ✓ Mesure l'effet du traitement sur toute la durée du suivi
 - ✓ Correspond à une valeur relative
 - ✓ Son interprétation doit tenir compte du risque du bras comparateur
 - ✓ Il repose sur l'hypothèse de proportionnalité des risques
 - ✓ Peut être associé à l'estimation des hazard ratios instantanés

Hazard ratio : définition et interprétation

- C'est le rapport des risques instantanés d'événements entre le bras A (bras expérimental) et le bras B (bras contrôle)

$$HR = \frac{\text{risque de décès dans A}}{\text{risque de décès dans B}}$$

- Dans un essai randomisé, c'est aussi le rapport des incidences approché par

$$HR = \frac{\left(\frac{\text{nb décès ds A}}{\text{suivi total}} \right)_{\text{bras A}}}{\left(\frac{\text{nb décès ds B}}{\text{suivi total}} \right)_{\text{bras B}}}$$

Si $HR > 1$ alors le risque sous A est supérieur à celui sous B

➔ effet nocif de A

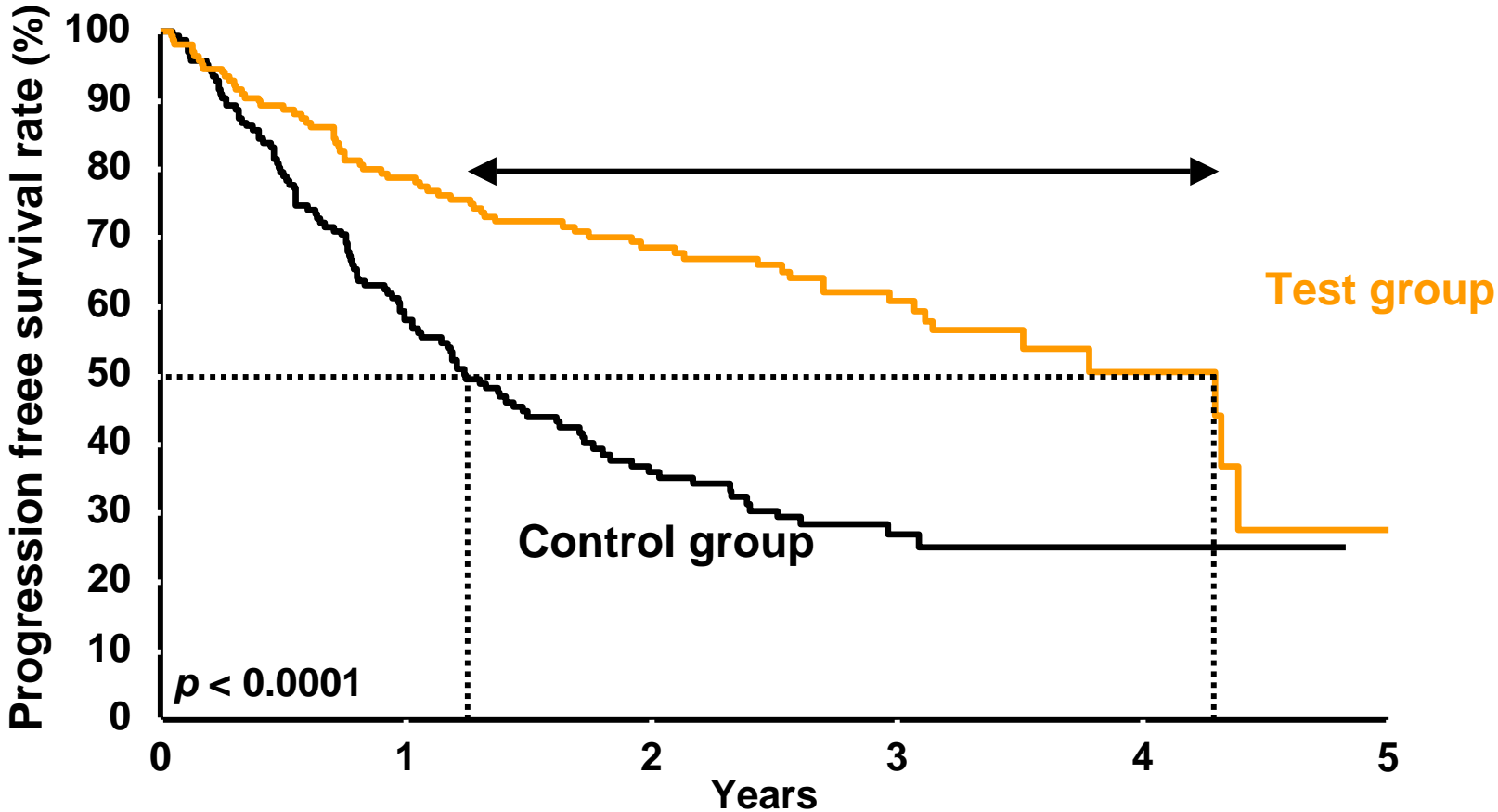
Si $HR = 1$ alors le risque sous A est similaire à celui sous B

➔ pas d'effet de A

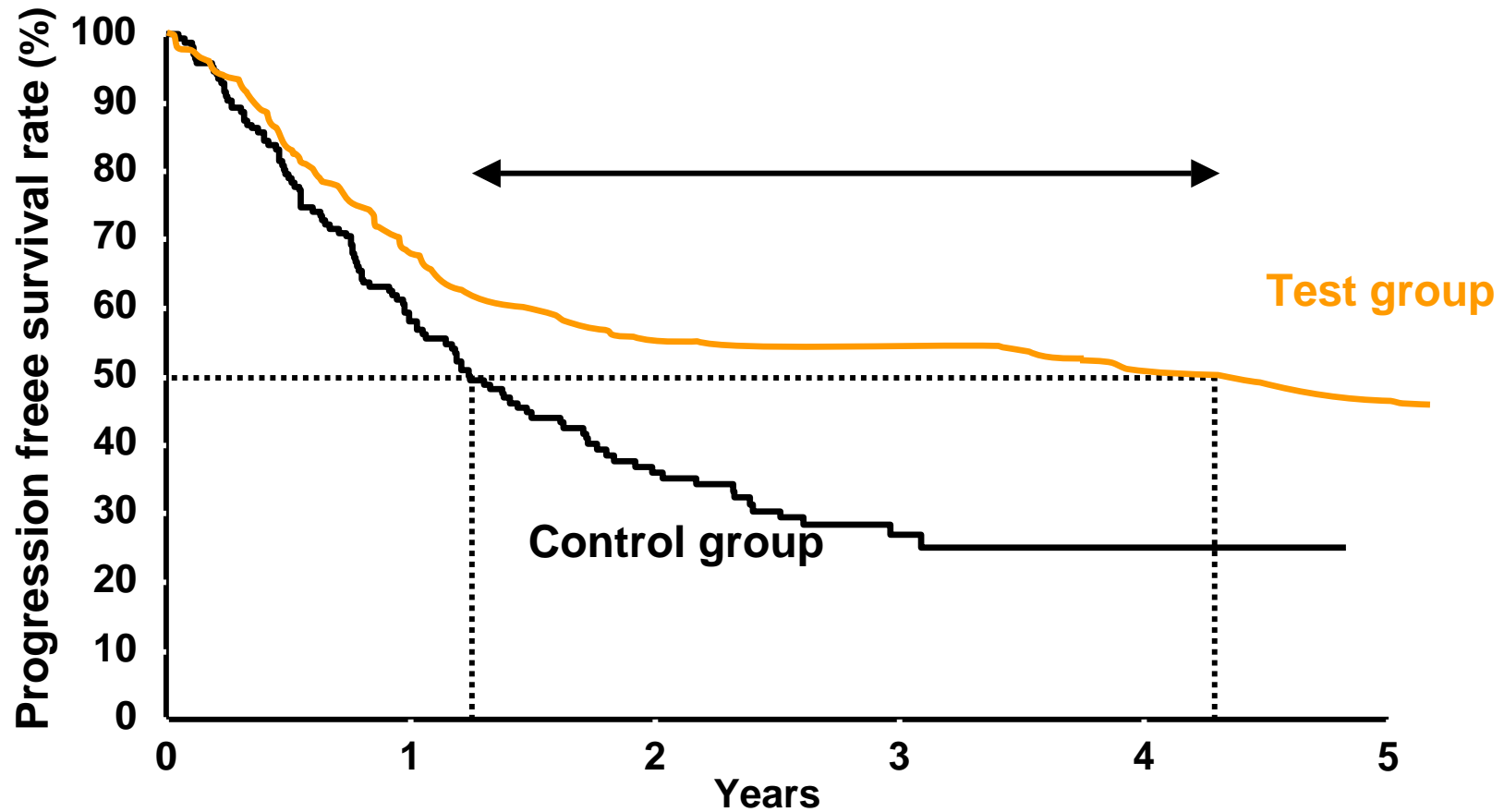
Si $HR < 1$ alors le risque sous A est inférieur à celui sous B

➔ effet bénéfique de A

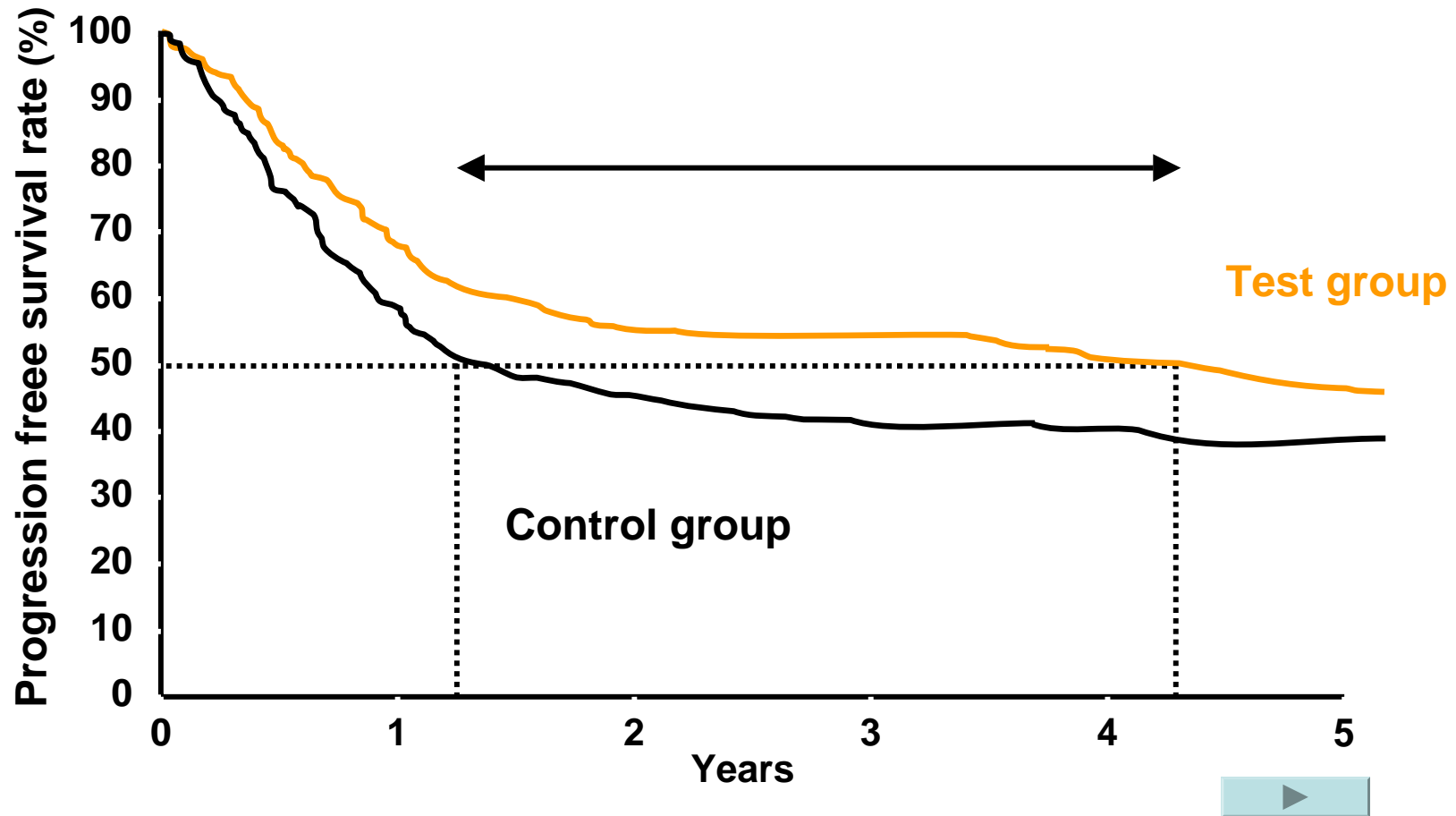
Différence de survie : des risques de la médiane



Différence de survie : des risques de la médiane



Différence de survie : des risques de la médiane



Les autres critères

- La tolérance : vient pondérer l'estimation de l'efficacité pour juger de la valeur thérapeutique
- La qualité de vie : les outils existent en oncologie mais leur utilisation répétée dans les essais cliniques est difficile et leur variabilité interindividuelle est grande
 - ✓ L'efficacité et la tolérance sont des éléments de la qualité de vie
- D'autres outils comme la révélation de la préférence des patients ou l'utilité ne sont pas pris en compte par la commission de la transparence en oncologie.

Le choix du comparateur

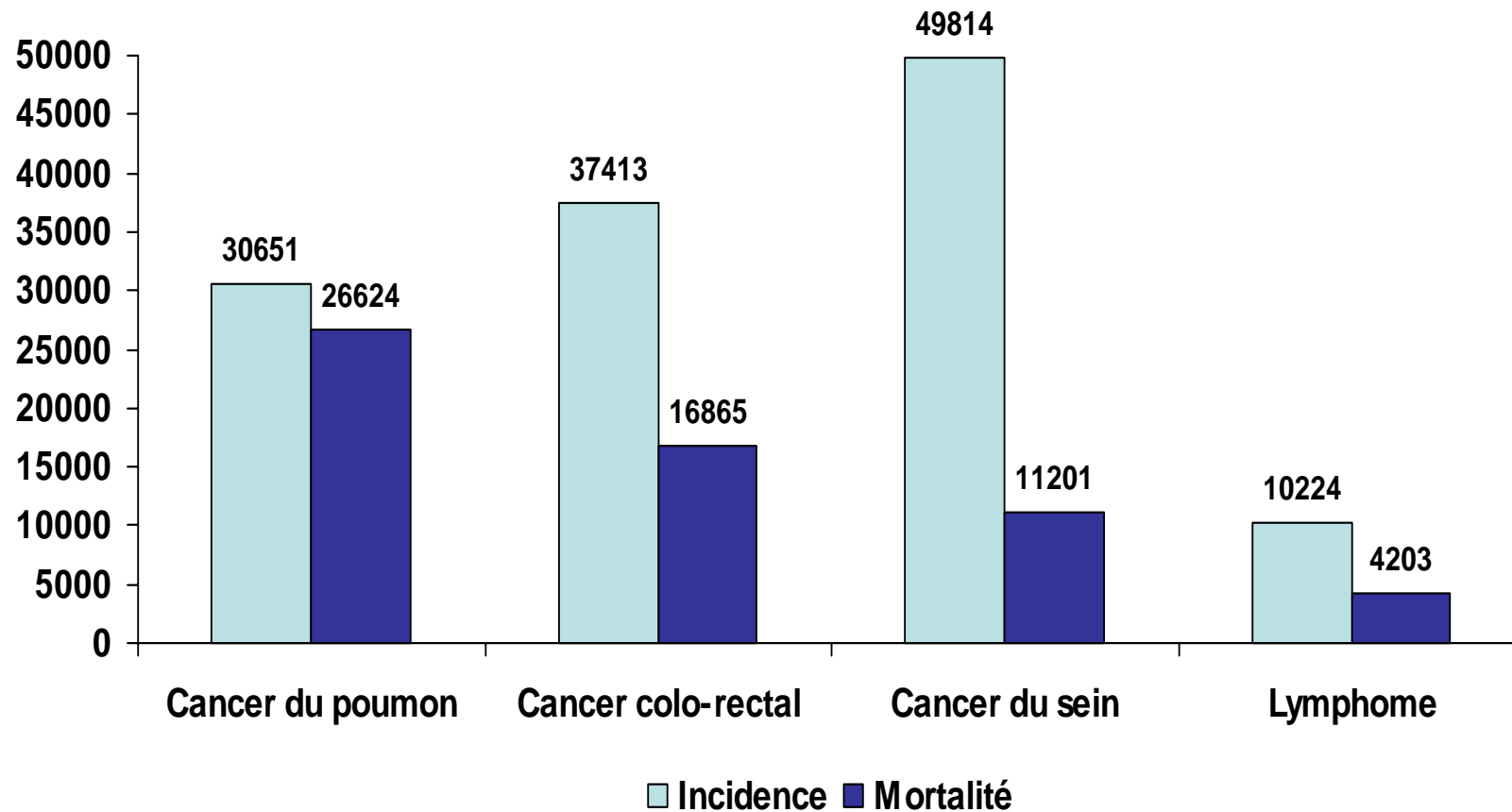
- L'essai comparatif peut être versus un médicament ou une stratégie de prise en charge reconnue
- Si le comparateur choisi n'est pas reconnu comme un des meilleurs par la commission de la transparence, il y a un risque de dégradation de l'ASMR voire du SMR
- Une particularité de l'oncologie est la rapidité de changement de stratégie thérapeutique.
- Cf table ronde comparateurs

La population cible

- La population cible retenue pour le remboursement peut être
 - ✓ restreinte par rapport à la population de l'AMM
 - ✓ Utilisée pour définir des sous-populations avec des ASMR de niveaux différents
- L'évaluation de la quantité d'effet dans des sous-populations pour le remboursement ou l'appréciation différenciée de l'ASMR,
 - ✓ peut être faite sur la base d'analyses en sous groupes
 - ✓ sous réserve qu'elles soient prévues au protocole
 - ✓ ou en cas de modification des données de la science (biomarqueurs, thérapies ciblées)
- Cette étude de sous groupes doit être réalisée avec toute la rigueur méthodologique (test d'interaction) pouvant aller jusqu'à l'obtention des données individuelles
- Possibilité d'ASMR temporaire sous condition de confirmation par une évaluation ad hoc?
- Cf table ronde population cible

Prise en compte du besoin thérapeutique dans l'appréciation de la quantité d'effet

Incidence et mortalité des différents cancers en 2005



Prise en compte du besoin thérapeutique dans l'appréciation de la quantité d'effet

- Une même quantité d'effet absolue dans le cancer du sein et du poumon doit-elle être appréciée de la même manière ?
- Une même quantité de réduction du risque relatif dans le cancer du sein et du poumon doit-elle être appréciée de la même manière ?
- La traduction de la quantité d'effet en ASMR tiendra compte de la baseline du critère
- L'existence d'un besoin thérapeutique important / non couvert impacte l'évaluation au remboursement

Conclusion

- La survie globale n'est pas toujours le critère principal idéal.
 - ✓ La PFS pour les situations métastatiques ou la DFS dans les situations adjuvantes sont des critères tout à fait pertinents dans les maladies lentement évolutives ou quand les traitements de rattrapage sont disponibles.
 - ✓ En cas de choix de PFS comme critère principal, l'OS doit toujours être pris en critère secondaire et le suivi de la survie assuré.
 - ✓ Le taux de réponse seul n'est pas un critère pour la CT excepté pour les hémopathies malignes
- L'évaluation de la quantité d'effet se fait sur les courbes de survie actuarielles du produit par rapport à son comparateur.
 - ✓ Le traitement de cette information doit se faire au travers de plusieurs paramètres, par absence de paramètre idéal
 - Hazard ratio (IC)
 - Médiane
 - Taux de survie à un temps t

Conclusion (2)

- La détermination d'un seuil de quantité d'effet pour l'octroi du remboursement est difficile, puisqu'il dépend du besoin thérapeutique et du comparateur.
- La tolérance vient pondérer l'appréciation de l'apport thérapeutique
- L'essor de nouveaux facteurs prédictifs de réponse (biomarqueurs, histologie..) peut amener à la restriction de la population cible à un sous groupe où la quantité d'effet attendue est plus importante.
- La table ronde suggère la possibilité d'octroi d'une ASMR temporaire sous condition de confirmation.

Recommandations

- L'évaluation au remboursement des médicaments anticancéreux ne diffère pas des autres classes thérapeutiques à l'exception:
 - ✓ L'évolutivité rapide des comparateurs : 700 molécules en développement
 - ✓ L'apparition et la recherche en cours de développement de facteurs prédictifs d'efficacité

- Possibilité d'avis scientifiques précoces auprès du bureau de la commission de la transparence pour discuter :
 - ✓ des comparateurs
 - ✓ de la pertinence de sous groupes de répondeurs

- Possibilité d'avis de transparence temporaires sous condition de confirmation

Table ronde n° 7 Giens 2009

Membres:

Jean Pierre Armand	François Meyer
Marc Bardou	Mathieu Molimard
Loic Bergougnoux	Gilles Paintaud
Christine Bouchet	Pascal Piedbois
Dominic Cellier	Martine Pigeon
Bachir Dahmani	Olivier Amédée Manesme
Rima de Sahb	Remy Defrance
Bertrand Diquet	Dominique Tonelli
Thierry Lecomte	Marie Christine Woronoff- Lemsy
Nathalie Hoog Labouret	Karen Pinachyan
Claire Labreveux	Sophie Tardieu