

# **Valorisation et modélisation médico-économique du couple Test diagnostique compagnon et Thérapie ciblée**

Contribution à la réflexion méthodologique

Préparé par :

Rémi Marty<sup>a</sup> - Stéphane Roze<sup>a</sup> – Groupe de travail « Biomarqueurs » du LEEM

Experts consultés :

Dr. Christos Chouaïd<sup>b</sup> - Dr Thomas Bachelot<sup>c</sup> - Isabelle Borget<sup>d</sup>

<sup>a</sup> HEVA HEOR, Lyon. <sup>b</sup> Service de Pneumologie, CHI, Créteil. <sup>c</sup> Service de cancérologie médicale, CRC, Centre Léon Bérard, Lyon. <sup>d</sup> Etudes et Recherche en Economie de la Santé, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

**Octobre 2013**

## Plan

Objectif de la contribution .....	3
Introduction .....	3
Les thérapies ciblées : un enjeu médical majeur .....	3
La place des tests compagnons .....	3
Quelques résultats médico-économiques des stratégies de sélection basées sur des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement.....	5
Attentes médico-économiques et objectifs de l'évaluation.....	7
Déterminants du couple test compagnon/thérapie ciblée et rapport coût-efficacité.....	7
1 <sup>ère</sup> dimension d'efficacité en vie réelle: ciblage/stratification de la population de patients par le test diagnostique compagnon .....	7
2 <sup>ème</sup> dimension d'efficacité en vie réelle: devenir clinique des sous-groupes de patients stratifiés par le(s) test(s) compagnon(s) et traitement par thérapie(s) ciblée(s).....	11
Dimensions économiques .....	13
Approches par modélisation .....	15
Intérêts de modéliser.....	15
Types de modèles.....	15
Types de résultats.....	16
Analyses de sensibilité .....	16
Données d'impact budgétaire.....	16
Modélisation appliquée au cas d'étude d'une thérapie ciblée et de son test compagnon prédictif de la réponse au traitement.....	16
Conclusion et perspectives .....	18
Glossaire.....	20
Bibliographie .....	26

## Objectif de la contribution

Cette contribution a pour objectif de discuter de la démarche à suivre dans le cadre d'une évaluation médico-économique d'un couple test compagnon/thérapie ciblée en abordant les points méthodologiques clés à considérer dans ce type d'analyse.

Ce travail s'est structuré autour d'une analyse des données de la littérature et de la présentation d'un modèle conceptuel envisageable dans le cas d'une thérapie ciblée anti-cancéreuse et de son test compagnon prédictif de la réponse au traitement.

Bien que la cancérologie constitue le principal champ de réflexion de ce travail au travers des exemples cités et du cas d'étude, les couple(s) test(s) compagnon(s)/thérapie(s) ciblée(s) et plus largement la médecine personnalisée représentent un enjeu commun à de nombreuses aires thérapeutiques.

## Introduction

### Les thérapies ciblées : un enjeu médical majeur

Une plus grande personnalisation de la médecine est un enjeu majeur des prochaines années, au travers des trois objectifs suivants: affiner le diagnostic en identifiant des marqueurs de diagnostic *in vitro* ou *in vivo* (imagerie) et en permettant de définir des sous-populations de patients dont l'évolution naturelle et le pronostic sont différents; rationaliser la prise en charge thérapeutique en passant d'une conception de masse où les traitements sont appliqués indistinctement à l'ensemble des malades à une conception individualisée où le traitement est défini patient par patient afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque; engager le patient dans une démarche préventive, en augmentant son adhésion et son observance tout en adaptant les programmes de prévention au profil du patient (1). Au-delà du concept général de médecine personnalisée, la personnalisation de la médecine recouvre trois modalités médicales opérationnelles: les stratégies préventives personnalisées, les stratégies diagnostiques personnalisées et les stratégies thérapeutiques personnalisées.

En oncologie, plusieurs thérapies ciblant spécifiquement des oncogènes mutés ou surexprimés par les cellules tumorales ont enrichi, ces dernières années, l'arsenal thérapeutique de la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle. L'utilisation de certaines de ces thérapies ciblées est conditionnée par la recherche au préalable du statut du patient vis-à-vis d'un biomarqueur impliquant la réalisation d'un test dit « compagnon » de détection de mutations ou d'amplification d'oncogènes.

Par ailleurs, la pharmaco-génomique peut également permettre de diminuer les effets indésirables grâce à un meilleur ajustement posologique prenant en compte les caractéristiques génétiques constitutionnelles du patient influant sur l'efficacité et la tolérance au traitement (pharmacodynamie) et le métabolisme du médicament (pharmacocinétique).

### La place des tests compagnons

Selon le National Institute of Health (NIH) (2), un biomarqueur se réfère à « une caractéristique objectivement mesurée et évaluée qui permet de distinguer les processus biologiques normaux des

pathologiques ou servir d'indicateur de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ».

Les tests compagnons permettent de déterminer le statut du patient vis-à-vis de biomarqueurs d'intérêt clinique. Ils apportent aujourd'hui certains éléments de réponse aux difficultés rencontrées dans la prise en charge des patients en jouant des rôles croissants dans plusieurs champs de la décision thérapeutique:

- prédiction de la réponse au traitement visant à identifier les patients potentiellement répondeurs et donc susceptibles de bénéficier de la thérapie ciblée
- minimisation ou prévention des effets indésirables d'un traitement
- suivi de la réponse au traitement une fois le traitement par thérapie ciblée instauré

La prise en compte des biomarqueurs et des tests compagnons devrait de plus, accroître la productivité de la recherche et développement où ils sont de plus en plus présents. Une étude récente du Comité Biotechnologies du Leem « Médecine personnalisée : optimisation de l'accès au marché d'un médicament et de son marqueur compagnon » fait apparaître que sur un ensemble de 18 465 essais cliniques de phase II et III en cours, 414 et 168 étaient respectivement renseignés pour la présence d'un test compagnon. Même si cette proportion reste faible, estimée aux environs de 3%, elle est en pleine croissance et s'inscrit dans le développement de la médecine personnalisée, dont les tests compagnons en sont aujourd'hui l'application la plus visible, fournissant ainsi aux cliniciens des outils puissants pour éclairer leurs décisions thérapeutiques. S'ils restent très majoritairement présents dans les indications en oncologie (82%), leur nombre ne cesse de croître pour d'autres domaines d'application, tels les maladies cardiovasculaires (5%), les pathologies du système nerveux central (3%) et les maladies infectieuses (2%).

Dans le cadre de la mesure 21 « Garantir un accès égal aux traitements et aux innovations » du plan Cancer 2009-2013, des plateformes de génétique moléculaire des cancers ont été mises en place par l'Institut National du Cancer (INCa) pour assurer la réalisation des tests moléculaires conditionnant l'accès à certaines thérapies ciblées. Les missions de ces plateformes font l'objet d'un système de financement spécifique. Selon le rapport d'activités de l'INCa sur les plateformes, ces tests ont pour vocation d'être inscrits à la nomenclature des actes médicaux (3).

Dans ce contexte d'essor des thérapies ciblées en oncologie, l'INCa a développé un programme pour la détection prospective de biomarqueurs émergents pour la prise en charge de plusieurs cancers parmi lesquels on peut citer en particulier les cancers du poumon, sein, colorectal, gastrique, tumeurs stromales gastro-intestinales et mélanome.

L'utilisation des tests diagnostiques compagnons en pratique clinique amène à de nombreuses réflexions sur leur réglementation, leurs critères d'évaluation, leurs modalités d'accès au marché et leurs financements dans un contexte de croissance des dépenses des thérapeutiques anti-cancéreuses et de nécessaire maîtrise des dépenses de santé par le décideur public.

## **Quelques résultats médico-économiques des stratégies de sélection basées sur des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement**

Peu d'études médico-économiques ont été publiées dans le contexte français avec comme objectif d'évaluer l'impact économique de l'utilisation des tests compagnons pour la prescription des thérapies ciblées ou le pronostic des risques de récurrence.

Dans le cancer du poumon non à petites cellules, une étude française a comparé trois stratégies de décision de prescription de l'erlotinib (thérapie ciblée anti-EGFR) en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement: sélection dite clinique des patients (femmes avec adénocarcinome n'ayant jamais ou ayant arrêté de fumer), sélection par un biomarqueur (recherche de mutations du gène EGFR) ou prescription de l'erlotinib à tous les patients (Borget, 2012) (4). Dans la stratégie avec biomarqueur, la prescription de l'erlotinib est restreinte aux patients ayant une mutation pour le gène EGFR. D'après les résultats du modèle, les deux stratégies sélectionnant les patients éligibles au traitement sur la base de critères cliniques ou par le biomarqueur sont plus efficaces et moins coûteuses que la stratégie de prescription systématique d'erlotinib. A efficacité similaire, la stratégie avec biomarqueur est également moins chère que la stratégie de sélection dite clinique. Cette étude illustre bien le gain d'efficacité que peut apporter une stratégie de sélection par des biomarqueurs en évitant des coûts de traitements par thérapie ciblée inefficaces chez certains sous-groupes de patients.

A l'international, plusieurs travaux d'évaluation médico-économique ont été conduits en oncologie sur l'utilisation des tests compagnons comme critères de sélection des patients éligibles à des thérapies ciblées. Parmi les études existantes, voici quelques exemples ayant trait aux cancers du sein, du poumon et colorectal.

Dans le cancer du sein, une étude coût-efficacité américaine a montré qu'une stratégie d'administration du trastuzumab aux seules patientes HER2+ est plus coût-efficace qu'un traitement par trastuzumab à toutes les patientes indépendamment de leur statut HER2 malgré le surcoût initial du test compagnon réalisé auprès de toutes les patientes (Elkin, 2004) (5). L'oncogène HER2 est un facteur de régulation pour la croissance et la prolifération cellulaire. Celui-ci est surexprimé chez certaines patientes atteintes de cancer du sein et sa présence est associée à un pronostic plus défavorable. Deux grands types de test sont disponibles pour évaluer en pratique clinique le statut HER2: la technique par immunohistochimie pour détecter la sur-expression du récepteur à la surface des cellules et la technique de fluorescence par hybridation *in situ* (FISH) pour mesurer l'amplification génique. Les auteurs ont intégré les différences de performances diagnostiques (faux positifs et négatifs) entre les deux types de tests pour en évaluer les bénéfices cliniques et les coûts associés. Les alternatives de diagnostic HER2 sous étude ont été: stratégie combinant IHC et FISH de manière systématique, stratégie par FISH seul ou par IHC avec confirmation par FISH des cas ambigus, stratégie de référence la moins coûteuse basée sur l'IHC seule. D'après leur modèle, la stratégie la moins coûteuse par IHC n'est pas la plus favorable du point de vue coût-efficacité. Ceci illustre que les caractéristiques et performances diagnostiques des tests sont des déterminants importants de l'efficacité du couple test compagnon/ thérapie ciblée et qu'une évaluation des différentes alternatives de test compagnon est souhaitable lorsque plusieurs tests existent.

Au moins deux études de modélisation médico-économiques ont évalué l'intérêt du test de sur-expression de l'EGFR avant initiation d'un traitement par un inhibiteur des tyrosines kinases anti-EGFR dans le cancer du poumon non à petites cellules. L'une de ces études de modélisation a

considéré le traitement par erlotinib en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement pour des patients présentant des tumeurs chimio-résistantes dans le contexte du système de santé américain (Carlson, 2009) (6). La stratégie avec test compagnon a été associée à un rapport coût-efficacité incrémental versus sans test compagnon supérieur au seuil de 100,000 USD/QALY communément cité aux Etats-Unis pour juger du caractère coût-efficace d'une intervention.

La seconde étude menée à Singapour a considéré le test EGFR en amont d'une prescription par géfitinib en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (de Lima, 2012) (7). La stratégie avec test et administration de géfitinib en 1<sup>ère</sup> ligne pour les patients EGFR+ domine la situation de référence sans test (pour laquelle pour tous les patients reçoivent du géfitinib en 2<sup>ème</sup> ligne quel que soit leur statut EGFR) car elle est plus efficace et moins coûteuse grâce aux économies de coûts de traitement par géfitinib évités pour les patients EGFR-.

Des travaux ont également été publiés sur le biomarqueur KRAS et les traitements par cétuximab ou panitumumab dans le traitement du cancer colorectal.

Une étude suisse a comparé plusieurs stratégies d'administration du cétuximab en fonction de la recherche de mutations KRAS/BRAF: pas de recherche mutationnelle et pas de thérapie ciblée versus recherche mutationnelle soit du gène KRAS seul, ou des gènes KRAS et BRAF en séquentiel avec administration du cétuximab aux seuls patients sans mutation diagnostiquée (patients les plus susceptibles d'être répondeurs) (Blank, 2011) (8). La stratégie intégrant les tests KRAS puis BRAF est associée à un ratio coût-efficacité incrémental de 62,653 EUR/QALY par rapport à la stratégie de référence pour laquelle tous les patients reçoivent de la chimiothérapie conventionnelle. Cette étude montre que l'accès à une nouvelle thérapeutique ciblée onéreuse peut apparaître favorable d'un point de vue économique dans le cas où un test compagnon assure le ciblage des patients pour lesquels le bénéfice clinique attendu est maximal sur la base des données cliniques disponibles.

Selon une autre étude de modélisation du test KRAS menée pour les Etats-Unis et l'Allemagne pour le traitement de la 2<sup>ème</sup> ligne et plus du cancer colorectal, la stratégie avec test KRAS permet d'obtenir des résultats cliniques équivalents à la stratégie sans test compagnon (avec 100% des patients sous cétuximab) tout en réalisant d'importantes économies (Vijayaraghavan, 2012) (9). Les économies réalisées par patient se situeraient en moyenne entre 7,500 USD et 12,400 USD aux Etats-Unis et entre 3,900USD à 9,600 USD en Allemagne. Cette étude estime à près de 400 millions de dollars par an les économies potentielles liées à une stratégie de test du statut du gène KRAS. En Allemagne, les économies globales annuelles pourraient s'élever à près de 115 millions d'Euros.

Selon ces différentes études, des économies plus ou moins substantielles pourraient être attendues de la mise en place de stratégies de stratification des patients éligibles à des thérapies ciblées en déterminant au préalable leurs statuts vis-à-vis de biomarqueurs prédictifs.

Les résultats de coût-efficacité varient d'une étude à l'autre rendant impossible de généraliser à tous les couples test(s) compagnon(s)/thérapie(s) ciblée(s) des résultats obtenus sur un cas d'étude particulier. Il paraît donc essentiel de mener des évaluations *ad hoc* en fonction des caractéristiques du couple, de la pathologie considérée, de la population d'étude, du stade de la maladie de la ligne de traitement...

Tout en étant adaptées au cas par cas, les évaluations doivent se référer à une démarche d'analyse globale amenant à s'interroger sur un ensemble de paramètres cliniques et économiques de la thérapie ciblée mais également du ou des test(s) compagnon(s) eux-mêmes.



## **Attentes médico-économiques et objectifs de l'évaluation**

Dans la perspective d'un essor de la prescription des tests compagnons et des thérapies ciblées onéreuses et dans le contexte de maîtrise de la croissance des dépenses de santé, l'impact économique de l'utilisation des thérapies ciblées associées à des tests compagnons devient une problématique essentielle.

En effet, la mise sur le marché de nouvelles molécules innovantes anti-cancéreuses a eu un impact significatif sur la croissance des coûts de prise en charge des cancers (10). Les dépenses associées aux thérapies ciblées ont connu une croissance depuis 2006 pour représenter en 2011 environ 70% du budget total de 1,46 milliards d'euros de chimiothérapies payées en sus aux établissements de santé (11).

Dans ce contexte, l'évaluation médico-économique peut constituer un outil d'aide à la décision afin de mieux connaître les conditions et les déterminants assurant l'efficacité économique de la diffusion des thérapies ciblées et plus largement de la Médecine personnalisée.

En premier lieu, l'évaluation médico-économique appliquée au couple test(s) compagnon(s) /thérapie(s) ciblée(s) doit être menée en adéquation avec les principes généraux et recommandations de la Haute Autorité de Santé (12).

En complément de ce cadre général d'analyse, un travail d'évaluation appliqué à cette problématique est susceptible de devoir répondre à des spécificités méthodologiques supplémentaires. Dans la suite de ce document, les points discutés concernent les paramètres et les hypothèses clés d'une approche d'évaluation par un modèle, les grandes étapes de l'analyse, un bref rappel des différentes techniques de simulation et une proposition de cas d'étude.

## **Déterminants du couple test compagnon/thérapie ciblée et rapport coût-efficacité**

Les tests diagnostiques compagnons et les thérapies ciblées sont des biens complémentaires au sens économique du terme. Il est ainsi préférable que leur évaluation soit menée conjointement au sein d'un même cadre global d'analyse qui prenne en compte les paramètres spécifiques de chacune de ses deux dimensions médico-techniques et cliniques.

### **1<sup>ère</sup> dimension d'efficacité en vie réelle: ciblage/stratification de la population de patients par le test diagnostique compagnon**

La 1<sup>ère</sup> étape de l'analyse est de connaître précisément le nombre et les caractéristiques des sous-groupes de patients définis sur la base de l'interprétation du résultat du test diagnostique compagnon. Ce résultat peut être binaire ou continu impliquant de définir au préalable un seuil de positivité pour le biomarqueur.

Si, par exemple, l'objectif du test est de pouvoir discriminer les patients porteurs de formes alléliques sauvages versus mutées sans attention particulière au type de mutations, le résultat attendu du test peut être considéré comme une variable binaire.

Plusieurs déterminants sont essentiels à analyser dans cette 1<sup>ère</sup> dimension médico-technique en lien avec:

- la fiabilité et la validité diagnostique du test (ou kit) mis en œuvre pour mesurer le statut du patient vis-à-vis de ce biomarqueur,
- la validité clinique du biomarqueur lui-même,
- les aspects organisationnels de la réalisation du test diagnostique en pratique clinique courante, couvrant l'ensemble des actes professionnels depuis le prélèvement de l'échantillon jusqu'au rendu des résultats du test.

La fiabilité du test diagnostique compagnon doit être caractérisée ce qui suppose d'évaluer la justesse et la précision de la technique réalisée au cours du test. Les indicateurs de mesure correspondant sont notamment les seuils de détection, les limites de quantification linéaire, les valeurs de répétabilité et reproductibilité (inter-laboratoires) du test diagnostique.

La valeur diagnostique du test est un autre déterminant clé à considérer en analysant les caractéristiques intrinsèques de sensibilité et spécificité du test établies par comparaison à un test de référence ou gold standard. Ceci se justifie d'autant plus lorsque plusieurs techniques de tests diagnostiques pour caractériser le biomarqueur coexistent comme illustré avec le test HER2 dans le cancer du sein avec les techniques par immunohistochimie ou biologie moléculaire. Au sein même des tests de génétique moléculaires, il existe différentes procédures possibles en lien avec le traitement de l'échantillon biologique, la technique de détection des mutations... Les performances du (ou des) test(s) diagnostique(s) peuvent être appréciées par différents indicateurs (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négatives,...) établis grâce à des protocoles de validation/qualification (Mattocks, 2010) (13) (OCDE, 2007) (14).

Que le développement du test soit industriel ou non, ces protocoles se réfèrent à un ensemble de recommandations de bonnes pratiques de laboratoire et d'exigences édictées par des normes d'assurance qualité. Le développement de ces programmes d'Assurance Qualité appliquée aux tests de génétique moléculaire constitue une problématique essentielle de la biologie médicale. Il peut être recommandé que l'analyse médico-économique prenne en compte ce type de paramètres lorsqu'il existe un risque d'erreurs sur le résultat du (ou des) test(s) disponible(s) et que le statut réel du patient vis-à-vis du biomarqueur ne correspond pas à celui établi par le test diagnostique. Avec le développement des tests compagnons pour le ciblage thérapeutique, des études cliniques et médico-techniques à l'image de l'étude ERMETIC I menée dans le cancer du poumon constitueront des sources de données pertinentes (Beau-Faller, 2011) (15).

Dans le cas simple d'un test diagnostique compagnon dont le résultat est binaire, il y a donc quatre sous-groupes de patients à considérer: les faux et vrais positifs et les faux et vrais négatifs en fonction des valeurs prédictives positives et négatives du test diagnostique compagnon. Le devenir clinique devrait aussi être explicité pour les groupes de patients faux positifs et faux négatifs.

En plus de la validité analytique de la technique mise en œuvre par le test compagnon, la validité clinique du biomarqueur lui-même doit être prise en compte dans l'analyse. Il s'agit d'évaluer la force d'association entre la présence/absence du biomarqueur et le phénotype clinique. Il s'agit ainsi de connaître précisément parmi la population de patients présentant le biomarqueur d'intérêt (par exemple un variant allélique particulier d'un oncogène) la proportion de ceux exprimant réellement le phénotype clinique d'intérêt.



Dans le cas d'un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement à une thérapie ciblée, il faut disposer de données démontrant que le bénéfice thérapeutique attendu pour le patient change de manière cliniquement significative en fonction de la présence/absence du biomarqueur. Un biomarqueur dont la présence pour un patient implique 9 fois plus de chance d'être « bon répondeur » que « non répondeur » à une thérapie ciblée (cote de 9/1) est évidemment beaucoup plus valide sur le plan clinique qu'un biomarqueur dont la présence n'est associée qu'à une chance sur 2 d'être répondeur. Plusieurs indicateurs de mesure peuvent être considérés pour quantifier ce différentiel de bénéfice thérapeutique à partir des critères d'efficacité des essais cliniques (taux de répondeurs, survie sans progression, survie globale...).

Dans le cas d'un biomarqueur de pharmacocinétique associé à des risques de toxicité, la validité clinique repose sur le différentiel de taux de survenue d'évènements indésirables. La robustesse de cette validité clinique du biomarqueur doit être étudiée et les conséquences associées à l'incertitude sur ce paramètre doivent être estimées et prise en compte dans l'analyse.

La prévalence des différents variants alléliques du biomarqueur est un autre déterminant à prendre en considération dans l'analyse. Ces valeurs de prévalence pouvant varier d'une population de patients à l'autre lié à des différences de critères d'inclusion (par exemple ethnique) lors du recrutement dans les études, il peut être important que soit spécifié la population d'origine dont sont issues ces données en particulier dans le cas d'une transposition des résultats.

Prenons pour exemple la situation où deux tests diagnostiques compagnons coexistent pour stratifier les patients sur la présence/absence d'un biomarqueur d'intérêt. Si chacun des deux tests compagnons repose sur des techniques analytiques différentes (immunohistochimie et génétique moléculaire) mais que l'interprétation de leurs résultats apporte au final le même niveau d'information sur le biomarqueur d'intérêt (surexpression d'un oncogène par la tumeur), ce sont leurs différences de fiabilité et de performances diagnostiques qui peuvent avoir un impact sur le plan médico-technique.

Dans le cas où l'un des deux tests compagnons apporte plus d'information sur le statut du patient pour le biomarqueur (par exemple en détectant des mutations supplémentaires d'un oncogène), le nombre des sous-groupes de patients stratifiés sur la base des tests compagnons n'est plus le même dans les deux stratégies de testing ainsi que leurs caractéristiques pharmacogénétiques. Par exemple, le test compagnon A identifie 2 groupes : sauvage et mutants et le test compagnon B en distingue 3: sauvages et deux groupes distincts de mutants.

Les déterminants de la comparaison des deux stratégies de testing basées sur A et B ne se limitent pas aux caractéristiques intrinsèques des deux tests A et B (valeurs prédictives positives et négatives). L'utilité clinique de discriminer un sous-groupe de patients supplémentaires grâce à B peut constituer un déterminant supplémentaire important s'il existe des données probantes confirmant des différences (pronostiques ou prédictives) cliniquement significatives pour ce sous-groupe de patients et que la prévalence de ce sous-groupe est forte.

Un point supplémentaire est d'identifier s'il existe des contraintes au niveau de l'organisation des soins en pratique courante, qui puissent avoir des répercussions négatives sur l'efficacité du système et/ ou l'égalité d'accès aux soins.

La détermination du statut du patient vis-à-vis d'un ou plusieurs biomarqueurs implique la réalisation de nombreuses procédures et fait intervenir différents professionnels en fonction des techniques mises en œuvre aux différentes étapes depuis le prélèvement du matériel biologique jusqu'au rendu

du résultat. Cette chaîne organisationnelle plus ou moins complexe peut être contrainte dans la vie réelle par la disponibilité de certaines ressources humaines, logistiques, matérielles. Ces contraintes organisationnelles peuvent entraîner des délais dans le rendu du résultat du test, qui sont peut-être variables en fonction des territoires de santé.

Dans l'hypothèse d'un tel contexte, il peut s'avérer nécessaire de retranscrire ces contraintes et mesurer leurs effets sur le caractère coût-efficace de la stratégie étudiée. Par exemple, en intégrant le taux de couverture du test diagnostique comme un déterminant supplémentaire pour décrire le système étudié (défini comme la proportion de patients réellement diagnostiqués sur la population de patients cibles théoriques).

Dès lors que la disponibilité effective du test et le délai d'attente peuvent influencer le choix de prescription du clinicien, il peut être souhaitable de prendre en compte ce paramètre dans les règles de décision de la stratégie de traitement.

Dans le cas où le délai pour le rendu du résultat du test diagnostique est conséquent, différentes alternatives thérapeutiques peuvent être amenées à être mises en œuvre en fonction du pronostic du patient : abandonner la possibilité d'une mise sous traitement par thérapie ciblée au profit d'un traitement immédiat par chimiothérapie conventionnelle, proposer une chimiothérapie en traitement d'attente, retarder la mise sous traitement. Si de tels scénarios peuvent être envisagés par les cliniciens en vie réelle, il peut apparaître souhaitable d'expliciter les critères de décision des traitements alternatifs et si possible de les intégrer dans le travail de modélisation. Une solution certes simpliste serait de considérer comme critère la proportion de patients mis effectivement sous traitement par thérapie ciblée parmi la population jugée éligible au traitement par thérapie ciblée.

Des discussions avec les cliniciens peuvent également aider à expliciter des règles de décision de prise en charge concernant les patients pour lesquels leur statut vis-à-vis du biomarqueur reste inconnu malgré la réalisation du test compagnon en raison d'un résultat non interprétable (suite par exemple à un défaut de qualité ou de quantité insuffisante de matériel biologique pour le test).

Il est ainsi important de pouvoir évaluer dans l'analyse les effets associés à une variabilité de la fiabilité du test, de la robustesse de la validité clinique du biomarqueur, et dans la mesure du possible, de retranscrire certaines contraintes du parcours de soins et de la circulation de l'information en vie réelle lorsque celles-ci sont en mesure d'influencer radicalement la décision de prise en charge clinique.

La 2<sup>ème</sup> étape de l'analyse consiste à décrire le devenir clinique de chacun des sous-groupes définis sur la base du résultat du test diagnostique compagnon, et à en identifier les principaux déterminants.

## **2<sup>ème</sup> dimension d'efficacité en vie réelle: devenir clinique des sous-groupes de patients stratifiés par le(s) test(s) compagnon(s) et traitement par thérapie(s) ciblée(s)**

Le caractère coût-efficace de la stratégie test diagnostique/thérapie ciblée va dépendre de plusieurs facteurs cliniques parmi lesquels la morbi-mortalité de la population cible (pronostic vital, complications, séquelles...) dans la situation de référence, et les données d'efficacité et de tolérance des différentes alternatives thérapeutiques. Le caractère coût-utilité implique de disposer de données patients de qualité de vie exprimées sous forme de grandeurs appelées utilités permettant de pondérer les années de vie par un score compris entre 0 et 1. La conduite de telles études mobilisant des échelles de mesure de la qualité de vie du type EQ-5D (*EuroQol 5-dimensions*) dans le contexte français constituerait un précieux apport au domaine de l'évaluation médico-économique compte tenu de la faible quantité d'informations disponibles à ce jour.

Les différentes dimensions de la maladie pour lesquelles un effet clinique peut être attendu pour la thérapie ciblée et/ou les options concurrentes de chimiothérapie conventionnelle doivent être prises en compte dans l'analyse sur la base des données cliniques disponibles.

De plus, l'horizon temporel de l'étude doit être cohérent avec le rythme d'évolution de la pathologie, des symptômes, des décisions de traitement et suffisamment long pour prendre en compte également les conséquences à long terme le cas échéant.

Prenons l'exemple d'un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement. En fonction du statut vis-à-vis du biomarqueur, les patients sont classés comme susceptibles d'être de probables « bon répondeurs » ou « non répondeurs » et sont désignés comme éligibles ou non à la thérapie ciblée. Les terminologies de « bon répondeurs » et « non répondeurs » peuvent faire référence à des réalités cliniques très différentes: guérison versus récurrence, stabilisation versus progression de la maladie, survie versus décès en fonction de la pathologie, du stade de sévérité, de la population de patients, du type de traitement considéré...

Il apparaît donc important que l'analyse puisse se conformer aux points suivants:

- l'interprétation des résultats du test compagnon est expliquée et les règles de décision qui sont appliquées pour affecter un patient aux groupes éligibles (ou non éligibles) à la thérapie ciblée sur la base des résultats du test compagnon sont décrites de manière explicite. Ceci revient à décrire le niveau d'information qu'apporte le résultat du test compagnon sur le profil génomique de la tumeur dans le cas d'un test de génétique moléculaire (le test est-il associé à un ou plusieurs biomarqueurs ? permet-il de détecter un ou plusieurs sous-types de mutations?),
- les terminologies de « bon répondeurs » et « non répondeurs » doivent être clairement définies sur le plan clinique,
- l'effet traitement attendu de la thérapie ciblée pour chacun des groupes de patients stratifiés par le biomarqueur (sans oublier les cas de faux positifs et négatifs) doit être explicité et quantifié à partir des critères d'évaluation des essais cliniques et comparés à celui attendu dans la situation de référence (traitement(s) comparateur(s)),
- dans le cas où l'évaluation médico-économique porte sur des résultats de santé finaux (événement évité, année de vie ajustée ou non sur la qualité de vie...) et que le(s) bénéfice(s) clinique(s) porte(nt) sur un (ou des) critère(s) d'efficacité dit(s) intermédiaire(s), le bien-fondé de l'extrapolation doit être justifié sur la base de preuves cliniques.

Appliqué au cas d'une stratégie de test par un biomarqueur génétique de pharmacocinétique (comme par exemple l'UGT1A1 dans le traitement par irinotécan (Wong, 2010) (16), ceci revient à :

- définir de manière explicite les notions de « métaboliseurs lents », « intermédiaires », « rapides » sur la base de la connaissance des effets des différents variants génétiques du biomarqueur sur l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament,
- expliciter les décisions d'ajustement posologique en termes de schémas de posologie (dose ou fréquence) pour chacun des groupes de patients identifiés: facteur de diminution (augmentation) des doses pour minimiser le risque de sur-dosage (sous-dosage),
- disposer de données permettant de quantifier les relations existant entre l'exposition à un sur-dosage et le risque de survenue d'effets indésirables d'une part et l'exposition à un sous-dosage et la baisse de l'efficacité du traitement.

Le choix des traitements comparateurs est une étape essentielle de l'analyse. Ce choix fonction des objectifs de l'étude doit se conformer aux aspects réglementaires avec les autorisations de mise sur le marché, et refléter la pratique clinique courante.

Le cas « d'école » correspond à la situation où le comparateur dans la stratégie sans test diagnostique compagnon est une chimiothérapie cytotoxique. Néanmoins, il existe déjà des cas comme dans le cancer colorectal où l'un des comparateurs est une thérapie ciblée dont l'emploi n'est pas restreint à la réalisation d'un test diagnostique compagnon. Dans ce cas, un comparateur éligible à la stratégie test diagnostique compagnon/thérapie ciblée peut être la stratégie sans test diagnostique avec une thérapie ciblée alternative.

Une problématique supplémentaire existe sur ce point pour le couple biomarqueur/thérapie ciblée en fonction de la date de découverte de l'intérêt du biomarqueur dans le plan de développement clinique de la thérapie ciblée.

Dans le scénario où l'intérêt du biomarqueur a été découvert à la fin de développement clinique ou après l'obtention de l'AMM (comme dans le cas du gène KRAS dans le traitement colorectal), les données d'efficacité disponibles (au moins dans un 1<sup>er</sup> temps) sont issues d'analyses rétrospectives *post hoc* des résultats des essais cliniques dont le niveau de preuves est amoindrie en raison de la rupture possible de la randomisation.

D'autre part, dans le cas où le test diagnostique employé au cours des études cliniques pour déterminer le statut du patient par rapport au biomarqueur n'a pas les mêmes performances que celui considéré dans l'évaluation médico-économique, les résultats d'efficacité pourraient également différer en raison d'une répartition différente des faux positifs/faux négatifs avec l'essai d'origine.

Dans le scénario où le biomarqueur est découvert en phase pré-clinique ou suffisamment tôt au cours du développement clinique, les essais cliniques peuvent, le cas échéant, intégrer ce descripteur dans leurs critères de sélection ou de stratification à l'inclusion. L'effet traitement par rapport à la présence/absence du biomarqueur pourrait être estimé de manière plus fiable dans le cas d'essais prospectifs qui intégreraient des bras de traitement permettant la comparaison entre patients porteurs et non porteurs du biomarqueur.

Pour satisfaire aux recommandations des bonnes pratiques, les données d'efficacité doivent être identifiées au travers d'une revue la plus systématique possible. De plus, en absence de données d'essais en face à face, des méthodes de comparaisons indirectes adaptées doivent être

employées pour estimer au plus juste l'efficacité respective de chacune des alternatives thérapeutiques.

Le devenir des patients non répondeurs doit être explicité et dans les cas où cela s'avère impossible ou non opportun, cette limite devrait être argumentée. Les conséquences d'une absence de réponse à la thérapie ciblée doivent pouvoir être évaluées sur la base des données cliniques disponibles. Un patient non répondeur au traitement par une thérapie ciblée va recevoir inutilement une thérapie ciblée jusqu'à la mise en évidence de la progression de la maladie et de l'échec du traitement.

Si la thérapie ciblée est administrée en monothérapie, sa maladie risque de progresser d'emblée. Si la thérapie ciblée est administrée en association à un traitement par chimiothérapie, il bénéficiera toute de même de l'administration de la chimiothérapie mais sera soumis à un risque accru de toxicités liés aux deux traitements.

### **Dimensions économiques**

Du point de vue économique, la mise en place de la stratégie « test diagnostique compagnon » entraîne un surcoût initial en comparaison avec la situation de référence « sans test diagnostique compagnon » qu'il convient de mettre en perspective avec les économies potentielles de coût de prise en charge (traitements et gestion des événements indésirables).

Le nombre et la nature des items de coûts dépendent des différentes étapes de réalisation du test compagnon (prélèvement, phases pré-analytiques, techniques d'analyses (ACP ou biologie moléculaire), des différents intervenants et de la perspective de l'étude (représentant l'agent économique qui consent la consommation de ressources). Le coût unitaire du kit du test compagnon est l'un de ces items de coût. En absence de tarifs de référence, la valorisation de ce coût unitaire est une problématique à part entière qui dépasse le cadre de ce guide. Cette valorisation peut se faire à partir de l'évaluation des coûts de production ou de prix de marché, cette dernière information étant accessible uniquement pour les tests industriels commercialisés.

Le manque de données et/ou leur accès limité peuvent, dans certains cas, complexifier la mise en pratique de tels travaux de valorisation. Que les tests soient industriels ou non (dit « homebrew »), la valorisation des coûts de production doit intégrer les différents types de ressources consommées (personnels, plateau technique, consommables...) y compris, si possible, les coûts induits par la recherche développement et les plans de développement de validation et d'Assurance Qualité requis pour le dépôt de marquage CE. Dans la grande majorité des cas, le coût global de réalisation du test compagnon ne se limite pas au coût unitaire du kit. Les postes supplémentaires de coûts à valoriser peuvent être les actes de prélèvement du matériel biologique et son conditionnement, les honoraires d'expertise médicale pour la réalisation et l'interprétation des résultats du test (consultation médicale de type onco-génétique par exemple)...De plus, des sur-coûts inhérents au délai de réalisation du test sont un autre point à discuter (re-consultations ou des contraintes en termes de transports sanitaires).

La valorisation économique doit aussi porter sur les postes de coût afférents aux événements de santé liés à l'histoire naturelle de la maladie et aux modalités de traitement s'ils diffèrent entre les deux bras comparés avec et sans test diagnostique compagnon/thérapie ciblée et doit être en cohérence avec la perspective retenue pour l'analyse.

La valorisation économique des traitements par chimiothérapie peut inclure les coûts unitaires des molécules, les coûts d'administration, les soins de supports et de transport sanitaire le cas échéant et les éventuels coûts de suivi de la réponse au traitement.

En ce qui concerne la thérapie ciblée, son coût va dépendre de son mode d'administration (par voie orale ou en administration IV à l'hôpital ou en Hospitalisation A Domicile), et si elle est administrée en monothérapie ou en association avec un protocole de chimiothérapie.

Les postes de coûts des événements indésirables correspondent aux hospitalisations, aux traitements symptomatiques et aux éventuelles séquelles à long terme pour les épisodes les plus sévères et aux coûts de prise en charge en ambulatoire (traitements médicamenteux, honoraires médicaux et non médicaux, analyses de biologie médicale, radiologie, pharmacie de ville, dispositifs médicaux, transport...) pour les cas moins sévères. Disposer d'estimations fiables des coûts de prise en charge des événements indésirables (anémie, neutropénie fébrile, muscites, syndrome main-pieds...) est d'autant plus pertinent bien évidemment si la thérapie ciblée bénéficie d'un meilleur profil de toxicité vis-à-vis des comparateurs.

L'enjeu de mener des études de coût des effets indésirables pour combler le manque d'informations et les difficultés pour les valoriser à partir de données en vie réelle représentent une problématique récurrente dans le domaine de la médico-économie.

Pour répondre aux recommandations actuellement en vigueur sur l'élaboration des études médico-économiques, la valorisation économique doit porter sur les coûts directs, correspondant aux coûts des ressources consommées dans le processus de production de l'intervention que ces ressources soient médicales ou non. Les coûts indirects (c'est-à-dire, les pertes de production et plus largement l'ensemble des pertes de ressources par incapacité totale ou partielle d'activité s'expliquant par l'état morbide des patients et/ou une mortalité précoce), peuvent figurer dans le cadre d'une analyse complémentaire (HAS, 2011) (12).

De plus, la ou les méthode(s) utilisée(s) pour quantifier et valoriser les différentes ressources consommées doivent être valides, transparentes, et en adéquation avec la perspective retenue.



## Approches par modélisation

### Intérêts de modéliser

La modélisation permet de combiner un ensemble de données selon une structure organisée et cohérente avec les connaissances de l'histoire de la maladie, les modalités de prise en charge et les effets des thérapeutiques. Bien qu'il soit toujours une représentation simplifiée de la réalité, le modèle médico-économique est un outil visant à éclairer la décision publique en mesurant les bénéfices cliniques attendus et les coûts à consentir afin de déterminer le rapport coût-efficacité. L'approche de modélisation est un moyen d'estimer le gain attendu d'une intervention de santé pour la population en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie en combinant des résultats obtenus sur des critères intermédiaires d'efficacité grâce aux essais cliniques et des relations démontrées par ailleurs par d'autres études cliniques et/ou épidémiologiques entre ces critères intermédiaires et les indicateurs de santé de plus long terme.

Les modèles médico-économiques peuvent être utilisés comme supports d'analyse quelque soit le type d'analyse médico-économique réalisé : coût-efficacité, coût-utilité, coût-bénéfice, impact budgétaire. Les trois premiers types d'analyse se distinguent les uns des autres dans la manière dont les résultats cliniques de l'intervention sont mesurés : en unités physiques (réduction de la taille ou du nombre de métastases, cas de récurrence évités, années de vie gagnées) pour les études coût-efficacité et en qualité de vie ajustée par la qualité de vie (QALY) pour les études coût-utilité. Dans les études coût-bénéfice, les résultats cliniques sont également traduits en unités monétaires. Une présentation détaillée de ces différents types d'analyses dépasse le cadre de ce guide [se référer à la bibliographie pour une description plus approfondie (Drummond, 2005) (17)].

Le travail de modélisation implique de définir *a priori* des états de santé et/ou des événements de santé à même de décrire de manière simplifiée mais pertinente l'histoire naturelle de la maladie. Il faut également définir l'unité qui est simulée (un individu ou un groupe d'individus), et la manière de prendre en compte le temps (absence de prise en compte du temps, sous la forme d'intervalles, continu).

La structure du modèle doit être établie en adéquation avec les connaissances cliniques issues de la médecine fondée sur les preuves.

### Types de modèles

Plusieurs types de structures peuvent être envisagés: arbres de décision, modèles de Markov dits à états-transitions avec ou sans simulation de Monte Carlo de 1<sup>er</sup> ordre, modèles de micro-simulation, chaîne de Markov à temps discret ou continu, modèles à événements discrets, couplage entre arbres de décision et modèles de Markov (Brennan, 2006) (18). Les choix du type de structures et de technique pour programmer une version opérationnelle dépendent de la complexité de l'histoire naturelle de la maladie (multiplicité des événements et états de santé à considérer), de l'importance de la variable temps (événements récursifs, effet mémoire...) et des contraintes pratiques liées à la disponibilité de données patients pour alimenter le modèle.

Quelque soit le type de structure retenu, la pertinence de celle-ci sera d'autant plus grande que les différents facteurs apparaissant comme potentiellement déterminants du rapport coût-efficacité (ou coût-utilité) d'une stratégie de test diagnostique compagnon/thérapie ciblée puissent y figurer parmi

ceux discutés précédemment. La structure du modèle doit permettre de décrire clairement les différents sous-groupes de patients stratifiés sur la base des résultats du test compagnon et de simuler leurs devenir cliniques respectifs en fonction des modalités de traitement soit par thérapie ciblée soit par chimiothérapie cytotoxique.

### **Types de résultats**

Afin d'être un outil d'aide à la décision, le modèle doit permettre de procéder à une analyse différentielle des coûts et des bénéfices cliniques de la stratégie «test diagnostique compagnon/thérapie ciblée» versus la (ou les) option(s) concurrente(s) sans test diagnostique compagnon (HAS, 2011) (12).

L'un des enjeux est de pouvoir mettre en perspective les bénéfices cliniques attendus pour les patients avec le surcoût initial lié à la réalisation systématique du test compagnon et les éventuelles économies de coûts de prise en charge à court, moyen et long terme, notamment par la diminution ou la non prescription de thérapie ciblée chez les patients susceptibles d'être non-répondeurs.

Au-delà du ratio coût-efficacité incrémental, le décideur public est également en attente de données d'impact budgétaires de l'utilisation du test compagnon conjointement à la thérapie ciblée.

### **Analyses de sensibilité**

La conduite d'analyses de sensibilité représente une étape clé de l'évaluation. Il est essentiel que la robustesse des résultats de l'étude puisse être confirmée, que le travail de modélisation puisse identifier les facteurs les plus influents du rapport coût-efficacité, à confronter avec ceux identifiés de manière *a priori*.

Parmi les différents paramètres à envisager pour les analyses de sensibilité, on peut citer la prévalence des différents variants du biomarqueur, le(s) paramètre(s) intrinsèque(s) du test diagnostique compagnon, le(s) paramètre(s) traduisant la validité clinique du biomarqueur, les paramètres d'efficacité et de tolérance de la thérapie ciblée et des alternatives thérapeutiques conventionnelles, les utilités et les coûts des thérapies ciblées. Cette liste d'analyses de sensibilité n'est pas exhaustive et doit être adaptée à chaque cas d'étude.

### **Données d'impact budgétaire**

Parallèlement au caractère coût-efficacité, des données d'impact budgétaire à court et moyen terme constituent des indicateurs financiers très importants pour les décideurs publics, les gestionnaires de l'offre de soins, et les payeurs. Différentes méthodologies peuvent être considérées en simulant des cohortes de patients à effectif fixe ou variant au cours du temps sur la base des projections démographiques et d'incidence de la maladie. Ces approches peuvent également simuler différents scénarios de transition.

### **Modélisation appliquée au cas d'étude d'une thérapie ciblée et de son test compagnon prédictif de la réponse au traitement**

Ce guide présente la structure d'un modèle pour le cas d'une évaluation d'un biomarqueur prédictif de la réponse à une thérapie ciblée pour tumeur solide (Figure 1).

Cette structure se base sur le cas d'un test de détection de mutations d'un oncogène permettant de classer le patient comme probable « répondeur » ou « non répondeur » à une thérapie ciblée en fonction du statut de la tumeur (sauvage ou mutée) vis-à-vis de cet oncogène (test mono-paramétrique avec un résultat binaire pour le biomarqueur).

Considérons le cas simple où une seule thérapie ciblée est disponible et prescrite pour les patients ayant obtenu un résultat positif (noté M+ par convention) au test diagnostique compagnon (qu'ils soient vrais ou faux-positifs), et que les patients M- (vrais ou faux-négatifs) reçoivent un traitement par chimiothérapie cytotoxique.

La partie "arbre de décision" servira pour modéliser la composante "test diagnostique compagnon". Le schéma de l'arbre est présenté Figure 2. Compte tenu du fait que la sensibilité et la spécificité du test ne sont pas égales à 100%, quatre groupes de patients doivent être considérés : (G1 vrais et faux-positifs) et (G2 vrais et faux-négatifs). L'arbre de décision inclut la comparaison de deux stratégies de ciblage/stratification d'une population de patients:

1. Stratégie de référence (pas de ciblage/stratification de la population de patients);
2. Stratégie basée sur un test compagnon évaluant la présence/absence d'un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement par thérapie ciblée (patient éligible à la thérapie ciblée si résultat du test est +).

Il est à noter que dans certains cas, la stratégie de référence pourra également être une stratégie dite clinico-biologique (sans prise en compte du biomarqueur précédent) correspondant à une sélection des patients éligibles à la thérapie ciblée en fonction de la présence/absence de facteurs de risques, des caractéristiques anatomo-pathologiques de la tumeur...

Plusieurs sous-groupes de patients sont à considérer en fonction de la fiabilité du test (vrai/faux positifs, vrai/faux négatifs) et de la prise en compte de la problématique du délai de rendu des résultats sous la forme d'une variable binaire « sans délai G1 et G2 / avec délai G3 et G4i » (valeur seuil non explicite).

Le devenir à moyen et plus long terme de chacun des groupes de patients est simulé par un modèle de Markov. Chaque modèle de Markov se réfère à la même structure décrite Figure 3 avec des valeurs des paramètres spécifiques du type de traitement (thérapie ciblée vs. chimiothérapie cytotoxique), du statut « bon/non » répondeurs du patient. Pour chacun de ces groupes, des efficacités cliniques spécifiques doivent être attribuées en fonction des données d'efficacité spécifiques de chacun des bras de traitement (ciblé et conventionnel) et des erreurs de résultat du test compagnon (Tableau 1).

Deux scénarios sont envisagés pour prendre en compte la possibilité d'un délai de réalisation du test sous la forme d'une variable binaire : « test réalisé avec délai », « test réalisé sans délai ». L'existence de ce délai pour décrire la problématique du circuit de l'information est importante si celle-ci a un impact sur le devenir du patient au niveau de sa prise en charge. Ainsi, des branches supplémentaires doivent compléter l'arbre de décision en définissant des groupes de patients (G3 et G4) et simuler la prise de décision du clinicien dans le cas où la mise sous traitement effective du patient par thérapie ciblée intervient avec un délai imputable aux conditions de réalisation du test diagnostique compagnon. La prise de décision du clinicien pouvant être directement influencée par

la durée de ce délai, les décisions de traitement vont être elles-mêmes fonction de la valeur seuil utilisée pour définir le délai.

Une première étape de l'analyse peut consister, à ce stade, à calculer le coût par cas correctement traité (c'est-à-dire assigné *a priori* au traitement le plus optimal).

La 2<sup>ème</sup> dimension peut être implémentée sous la forme d'un modèle de Markov (Figure 3) dits à états-transitions. Dans cet exemple, quatre états de santé ont été définis pour décrire l'évolution du patient : « réponse au traitement » (de 1<sup>ère</sup> ligne), « stable » (correspondant à une stabilisation de la maladie sous 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie), « progression » (correspondant à une progression sous 1<sup>ère</sup> ligne et indication de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne grâce à laquelle la progression observée lors de la 1<sup>ère</sup> ligne est stabilisée), « réponse au traitement (de 2<sup>ème</sup> ligne) », « post-progression » et décès.

Au cours du temps, le modèle simule la manière dont les patients transitent d'un état à l'autre. Les transitions permises par le modèle à chaque cycle de simulation sont symbolisées par des flèches. Les événements de santé correspondant à ces transitions peuvent être liés à la progression de la maladie, à un échec de traitement, ou un arrêt de traitement à la suite d'un effet indésirable, du décès du patient (lié à un effet indésirable létal ou autre cause).

Il est important de noter que des lignes supplémentaires de traitement actif peuvent être intégrées à la structure du modèle. Le choix du nombre de lignes constituant la séquence de traitements est à adapter en fonction des modalités de prise en charge les plus fréquemment observées dans la pathologie considérée et des données cliniques disponibles.

## Conclusion et perspectives

Ce travail ne prétend pas proposer un modèle générique directement applicable à tous les cas de figure en raison de la grande diversité des couples test(s) compagnon(s)/thérapie(s) ciblée(s) et de leurs spécificités. Cette contribution dresse plutôt une liste des différents facteurs susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité d'une stratégie et la manière dont ils peuvent s'articuler dans l'évaluation.

Au-delà des recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de Santé, une étude médico-économique appliquée au couple test compagnon/thérapie ciblée implique une évaluation conjointe du test compagnon et de la thérapie ciblée. Dans le cas où cette évaluation se base sur une approche par modélisation, le modèle doit intégrer conjointement les déterminants médicotecniques du test compagnon, cliniques du traitement et économiques pour chacun des deux au sein d'une même structure globale.

Les données médicotecniques et cliniques du couple constituent la pierre angulaire de toute démarche d'évaluation médico-économique. La disponibilité de données de qualité à même d'étayer la démarche représente une problématique essentielle avec un risque de manque d'information d'autant plus grand que l'évaluation intervient tôt dans la vie des deux technologies de santé.

La conduite d'études de validation prospective de la valeur pronostique et/ou prédictive de biomarqueurs émergents et la démonstration de leur utilité clinique va conditionner l'utilisation large de traitements associés à des tests diagnostiques compagnons en pratique clinique courante. Parmi les très nombreux travaux de recherche cliniques, on peut citer comme exemples les études MAGRIT (19), MOSCATO (20), SAFIR01-02 (21).

Un important travail d'état de l'art en pharmaco-génomique s'avère crucial en raison de l'évolution rapide des connaissances sur les biomarqueurs et les évolutions des technologies de diagnostic en lien avec la génomique, la transcriptomique, la protéomique ou l'imagerie.

Le guide a présenté le cas simple du test diagnostique associé à un seul biomarqueur mais des solutions de tests existent déjà en relation avec plusieurs biomarqueurs et les techniques de séquençage total à haut débit de la tumeur (« *Next Generation Sequencing Tumor Profiling* ») font l'objet d'études de faisabilité pour une utilisation en pratique courante.

Les problématiques de l'hétérogénéité d'expression génétique de la tumeur (au cours du temps, entre la tumeur et les métastases) ou encore l'existence de mutations d'oncogènes non mutuellement exclusives introduisent de la complexité supplémentaire. La démarche d'évaluation devra ainsi s'adapter aux spécificités des cas d'étude concret en fonction de l'état de l'art des connaissances et de la disponibilité des données cliniques et économiques. Ce travail suppose de mener une réflexion pluridisciplinaire commune entre les acteurs des domaines du diagnostic et du médicament au sein de l'équipe projet mais également de l'équipe évaluatrice des résultats de l'étude.

Au-delà des aspects méthodologiques de l'évaluation coût-efficacité et d'impact budgétaire, se pose la question de la place de l'évaluation médico-économique dans les calendriers non synchronisés des deux technologies de santé. Il apparaît essentiel de conduire une réflexion sur cette question et sur les moyens d'harmoniser les processus d'évaluation conduisant aux décisions de remboursement et d'accès au marché dans une approche davantage collaborative entre les différentes instances d'évaluation du dispositif médical et du médicament (22). L'enjeu est de taille: assurer un accès à l'innovation pour tous les patients tout en maîtrisant les contraintes actuelles et futures du système de santé.

## Glossaire

**Biomarqueur** : caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique (d'après le *National Institute of Health*).

**Tests compagnons** : outils permettant de mesurer *in vitro* ou *in vivo* (imagerie) l'efficacité d'un nouveau médicament, de sélectionner les patients auxquels la thérapie sera la plus adaptée et de surveiller le développement de la maladie, ainsi que les effets du traitement.

**Biomarqueurs compagnons** : biomarqueurs associés à une thérapeutique.

**Dominance** : terme qualifiant une intervention qui est strictement dominée par une autre, c'est à dire si « elle offre un résultat inférieur pour un coût supérieur ou égal ou un coût supérieur pour un résultat inférieur ou égal » d'après la définition retenue dans le Guide de la HAS (12).

**Evaluation médico-économique** : étude destinée à mesurer les conséquences des programmes de santé et à les confronter à leurs coûts. Les quatre principales formes d'évaluation sont l'analyse coût-minimisation, coût-efficacité, coût-utilité, et coût-bénéfice. Ces études se distinguent dans la manière dont les conséquences des programmes sont mesurées et évaluées. Les choix méthodologiques à mettre en œuvre dans les évaluations médico-économiques en France font l'objet de recommandations de la part de la Haute Autorité de Santé. Pour plus de détails, se référer à (12).

**Horizon temporel** : période de temps correspondant à l'analyse pendant laquelle les résultats cliniques et les coûts sont comptabilisés pour les différentes interventions comparées.

**Médecine personnalisée** : « ensemble des moyens mis à disposition pour optimiser l'efficacité thérapeutique et/ou de la tolérance d'un ou plusieurs médicaments chez un patient donné, par la connaissance de caractéristiques liées directement ou indirectement au statut génétique de cet individu, et/ou à une ou plusieurs anomalies du génome de lignées cellulaires responsables de sa maladie » (d'après XXVII Ateliers de Giens Table Ronde N°3) (1)

**Modèle de Markov** : Les modèles de Markov dits à états-transitions, sont une des approches de modélisation utilisées en médico-économie pour représenter la progression de maladies pour lesquelles il existe des événements récurrents et dont la survenue peut être représentée au travers de lois de probabilités. Ce type de modèle dans leur formes les plus simples se caractérisent par un ensemble d'états mutuellement exclusifs et exhaustifs censés représenter les différents états de santé dans lesquels un patient peut se trouver. Le nombre et la définition des états de santé est à établir en fonction de la complexité de la pathologie considérée, des modes de prise en charge et de l'objectif de l'évaluation. La matrice des probabilités de transition détermine les probabilités de survenue de transitions entre chacun des états de santé applicable à chaque cycle de simulation. Pour plus de détails, se référer à (17, 18, 23).

**QALY(g) Quality-Adjusted Life Year (gained)**: anglicisme se référant aux Années de Vie (gagnées) pondérées par la qualité de vie (par l'intermédiaire de valeurs d'utilité comprises entre 0 et 1).



**Sensibilité** : mesure de la performance d'un test diagnostique correspondant à la capacité du test à détecter correctement les cas de sujets malades (ou mutés pour le présent propos), c'est-à-dire à identifier correctement comme mutés les patients *réellement* mutés dans la population testée appréciée par une technique utilisée comme référence. Dans le cas d'un test avec une sensibilité de 100%, tous les patients malades (mutés) sont correctement identifiés ; le test ne produit aucun résultat dit faux négatif.

**Spécificité** : mesure de la performance d'un test diagnostique correspondant à la capacité du test à détecter les sujets qui ne sont pas malades (ou mutés pour le présent propos), c'est-à-dire à identifier correctement les sujets non mutés parmi ceux réellement non mutés dans la population testée appréciée par une technique utilisée comme référence. Dans le cas d'un test avec une spécificité de 100%, tous les patients non malades (non mutés) sont correctement identifiés ; le test ne produit aucun résultat dit faux positif.

**Test diagnostique** : mesure d'un paramètre pouvant être diagnostic, pronostique, prédictif, issu d'expertises biologiques, d'imagerie ou anatomopathologiques.

**Thérapie ciblée** : thérapeutique dont la cible d'action est une altération moléculaire présente préférentiellement chez certaines lignées de cellules, par exemple tumorales dans le cas d'une thérapie ciblée anti-cancéreuse.

**Figure 1** : Proposition de structure générale d'un modèle pour l'évaluation médico-économique du couple test diagnostique compagnon et thérapie ciblée

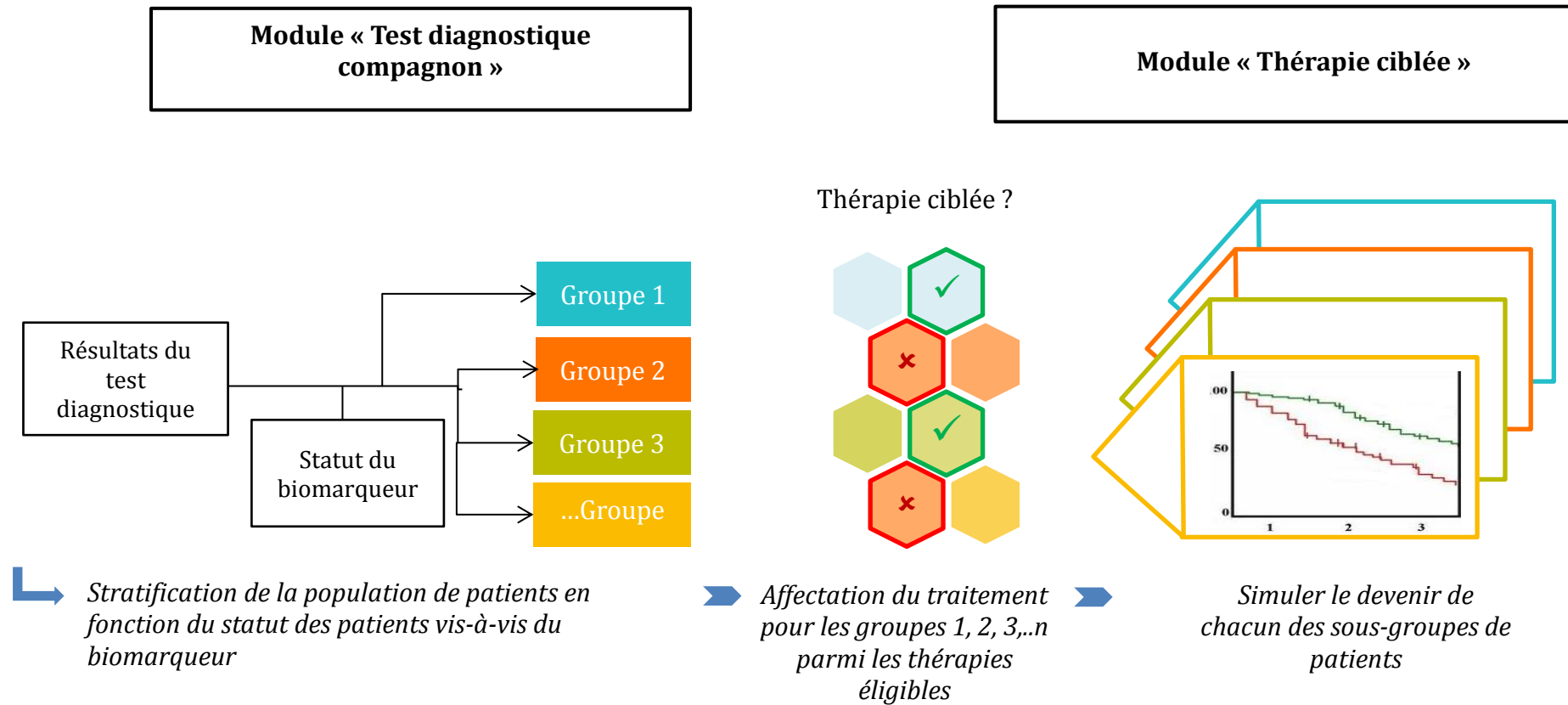


Figure 2 : Proposition de structure d'arbre de décision relative au test diagnostique compagnon et liaison vers le module clinique

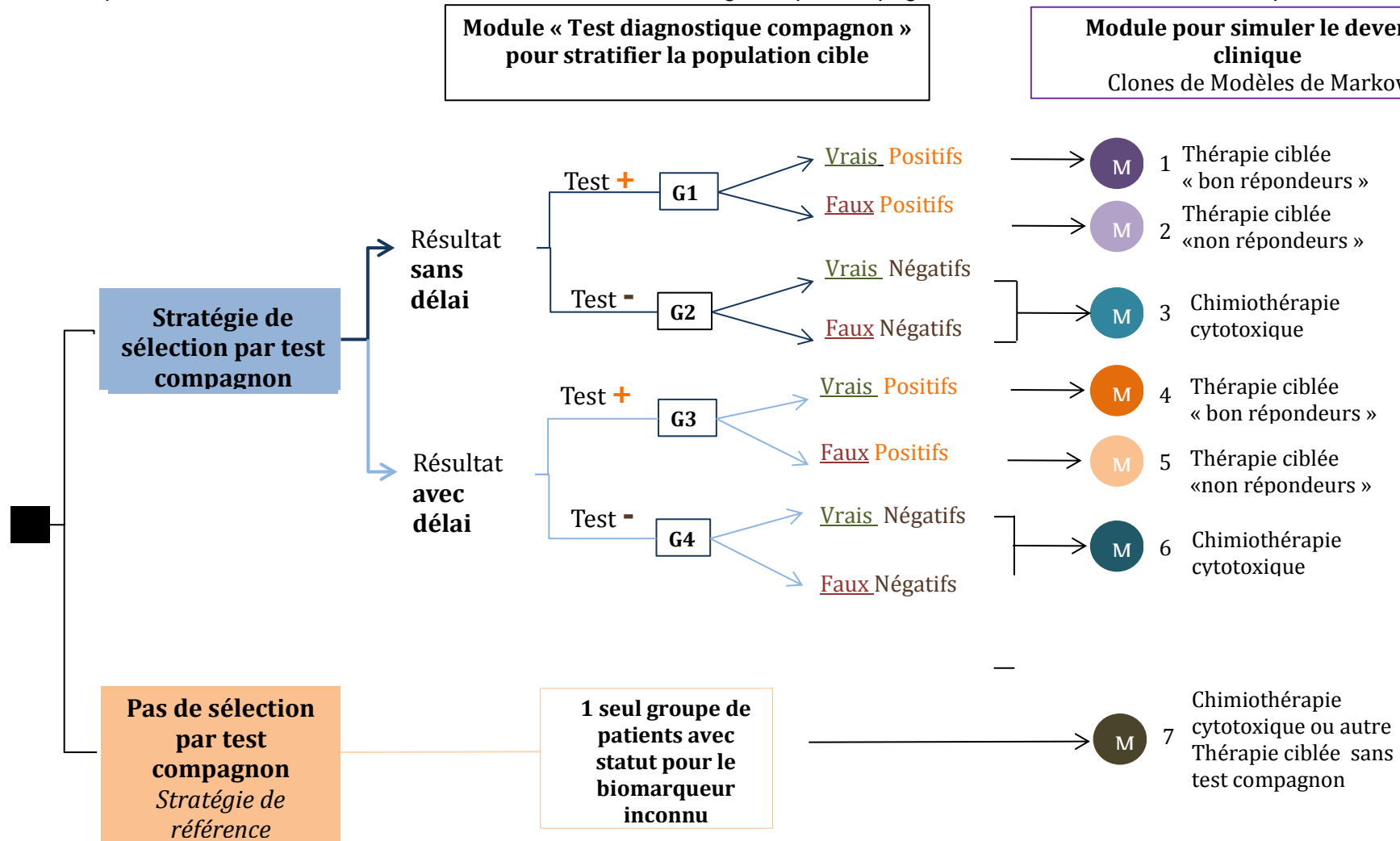
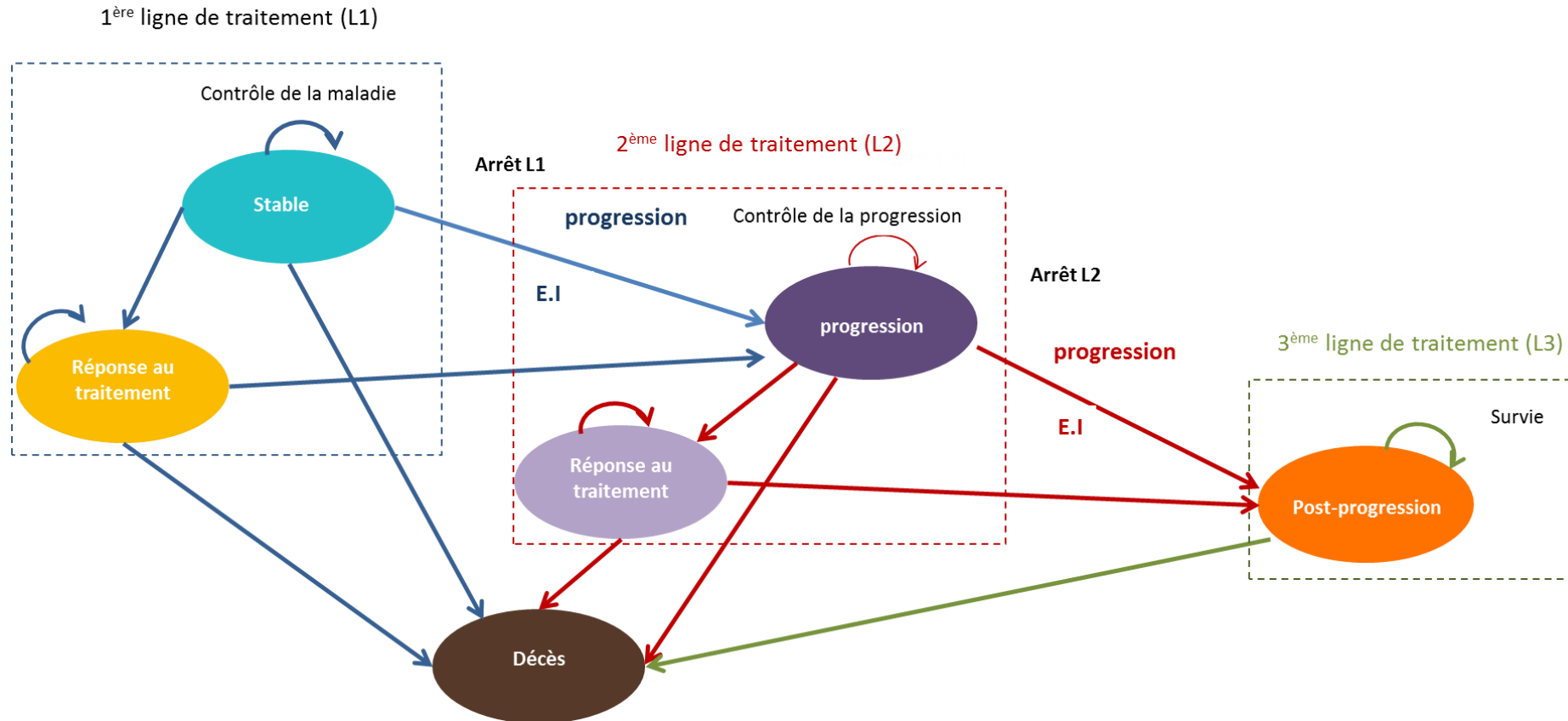


Tableau 1: Grille de réponse au test diagnostique et hypothèses thérapeutiques

Délai ?	Résultat du test compagnon	Statut biomarqueur du patient	Eligible pour initier la TC d'après le résultat du test compagnon?	Bénéfices cliniques attendus par sous-groupe	Hypothèses sur le niveau de réponse
Sans délai	Résultat + (G1)	Vrai +	Oui	Réponse thérapie ciblée	Réponse optimale thérapie ciblée $R_{opt\_ciblee}$
		Faux +	Oui	Pas de réponse à la thérapie ciblée	Switch à la chimiothérapie après X cycles ? Rythme de progression = celui de BSC ?
	Résultat - (G2)	Vrai -	Non	Réponse chimiothérapie	Réponse optimale chimio standard $R_{opt\_CT}$
		Faux -	Non	Réponse chimiothérapie	Réponse optimale chimio thérapie $R_{opt\_CT}$
Avec délai	Résultat + (G3)	Vrai +	Oui	Réponse à la thérapie ciblée	$\leq R_{opt\_ciblee} ?$
		Faux +	Oui	Pas de réponse à la thérapie ciblée	Switch à la chimiothérapie après X cycles ? Rythme de progression = celui de BSC ?
	Résultat - (G4)	Vrai -	Non	Réponse chimiothérapie	$\leq R_{opt\_CT}$
		Faux -	Non	Réponse chimiothérapie	$\leq R_{opt\_CT}$

Statut réel du patient vis-à-vis du biomarqueur (Vrai positif / Vrai négatif / Faux positif / Faux négatif) et conséquences en termes d'éligibilité à la thérapie ciblée associée au test compagnon et réponse attendue au traitement. Avec délai : résultat du test différé dans le temps ; sans délai : résultat du test immédiat ou avec un délai compatible ne remettant pas en cause une prise en charge par thérapie ciblée.

**Figure 3:** Module clinique sous la forme d'un modèle de Markov états-transitions décrivant la progression de la maladie



*Progression d'une maladie cancéreuse au stade métastatique représentée sous la forme de six états de santé. Trois lignes de traitement (ciblées ou non) sont considérées. Les effets indésirables ne participent pas à la définition des états de santé mais comme des événements pouvant motiver un arrêt de traitement (changement de ligne éventuelle) ou entraîner le décès. (E.I : effets indésirables)*

## Bibliographie

1. Becquemont L, Bordet R, Cellier D. La médecine personnalisée: comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ? *Thérapie*. 2012; 67(4):339-348.
2. Biomarkers Definitions Working Group P. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69(3):89-95.
3. Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées. *INCa*; déc 2011.
4. Borget I, Cadranet J, Pignon J-P, Quoix E, Coudert B, Westeel V, *et al.* Cost-effectiveness of three strategies for second-line erlotinib initiation in nonsmall-cell lung cancer: the ERMETIC study part 3. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2012; 39(1):172-179.
5. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 22(5):854-863.
6. Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009; 12(1):20-27.
7. De Lima Lopes G Jr, Segel JE, Tan DSW, Do YK, Mok T, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2012; 118(4):1032-1039.
8. Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglens M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2011; 17(19):6338-6346.
9. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Göke B, Kirchner T, Santas CC, Goldberg RM. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer*. 2012; 131(2):438-445.
10. Analyse économique des coûts du cancer en France. *INCa*; mars 2007.
11. La situation du Cancer en France en 2012. *INCa*; déc 2012.
12. Service de l'évaluation économique et de la santé publique. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Haute Autorité de Santé; oct 2011.



13. Mattocks CJ, Morris MA, Matthijs G, Swinnen E, Corveleyn A, Dequeker E, *et al.* A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. *Eur. J. Hum. Genet. Ejhg.* 2010;18(12):1276-1288.
14. [OCDE]. *OECD Guidelines for Quality Assurance in molecular genetic testing.* Organisation for Economic Co-operation and Development [Organisation de coopération et de développement économiques]; 2007.
15. Beau-Faller M, Degeorges A, Rolland E, Mounawar M, Antoine M, Poulot V, *et al.* Cross-validation study for epidermal growth factor receptor and KRAS mutation detection in 74 blinded non-small cell lung carcinoma samples: a total of 5550 exons sequenced by 15 molecular French laboratories (evaluation of the EGFR mutation status for the administration of EGFR-TKIs in non-small cell lung carcinoma [ERMETIC] project--part 1). *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer.* 2011;6(6):1006- 1015.
16. Wong WB, Carlson JJ, Thariani R, Veenstra DL. Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2010; 28(11):1001- 1013.
17. Drummond MF, Sculpher M, Torrance G, *et al.* *Methods for the economic evaluation of healthcare programmes - Third Edition.* Oxford University Press; 2005.
18. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ.* 2006;15 (12):1295-1310.
19. Tyagi P, Mirakhur B, *et al.* MAGRIT: the largest-ever phase III lung cancer trial aims to establish a novel tumor-specific approach to therapy. *Clin. Lung Cancer.* 2009;10(5):371-374.
20. Massard C, Auger N, Vielh P, Lacroix L, Lazar V, Ngo-Camus M, *et al.* MOSCATO: preliminary analysis of a molecular screening triage trial for patients enrolled in phase I trials. 24th EORTC-NCI-AACR Symposium, 6-9 November 2009.
21. Whole-genome analysis personalizes breast cancer treatment. *Cancer Discov.* 2012;2(12):OF6.
22. Landais P, Méresse V, Ghislain J-C, *et al.* Evaluation and validation of diagnostic tests for guiding therapeutic decisions. *Thérapie.* 2009;64(3):187-201.
23. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi A.M, Jahn B, Owens D, Cohen D.J, Kuntz K.M, ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. State-transition Modeling : A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value in Health.* 2012 ; 15 :812-820.