



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

**SIR-Spheres<sup>®</sup>**  
**(Y-90 resin microspheres)**  
Traitement du carcinome hépatocellulaire inopérable  
SIRTeX Medical

**Date de validation par la CEESP : 11 décembre 2018**



# Sommaire

<b>1. Avis de la CEESP</b>	<b>7</b>
1.1 Sur le contexte	7
1.2 Sur l'analyse de l'efficience	7
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	8
1.2.2 En ce qui concerne l'efficience	8
1.3 Conclusion de la commission	8
1.4 Données complémentaires attendues	8
<b>2. Synthèse des réserves émises par la CEESP</b>	<b>9</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande</b>	<b>10</b>
3.1 Objet de la demande	10
3.2 Produit et indication concernés par la demande	10
3.2.1 Indication	11
3.2.2 Stratégie thérapeutique	11
3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique	13
3.2.4 Essais cliniques de phase III en cours	13
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	14
3.4 Historique du remboursement	14
3.5 Acte associé	14
3.6 Population cible	15
<b>4. Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique</b>	<b>16</b>
<b>5. Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude</b>	<b>24</b>
<b>6. Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience</b>	<b>25</b>
6.1 Documents support de l'analyse critique	25
6.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée	25
6.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	25
6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat	25
6.3.2 La perspective	26
6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation	26
6.3.4 La population d'analyse	26
6.3.5 Les stratégies comparées	27
6.4 La modélisation	28
6.4.1 La population simulée	28
6.4.2 La structure du modèle	30
6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle	32
6.4.4 Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle	33
6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	41
6.4.6 Processus de validation	45
6.5 Mesure et valorisation des états de santé	46
6.5.1 Méthode et données	46
6.5.2 Résultats de santé	48
6.6 Mesure et valorisation des coûts	49
6.6.1 Coûts pris en compte	49
6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts	49
6.6.3 Résultats de l'analyse de coût	56
6.7 Résultats et analyses de sensibilité	57
6.7.1 Résultats de l'étude d'efficience	57
6.7.2 Analyse de l'incertitude	57

6.7.3	Résultats de l'analyse exploratoire dose-survie .....	63
<b>6.8</b>	<b>Discussion et conclusion .....</b>	<b>64</b>
6.8.1	Discussion par l'industriel des résultats.....	64
6.8.2	Analyse et conclusion de la HAS.....	64
<b>7.</b>	<b>Annexe 6 – Echange avec l'industriel .....</b>	<b>68</b>
	Bibliographie .....	76

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des réserves de l'analyse d'efficience .....	9
Tableau 2. Essais cliniques en cours évaluant l'utilisation de SIR-Spheres (consultation du site clinicaltrials.gov à la date du 13 septembre 2018) .....	14
Tableau 3. Acte CCAM associé à l'administration de SIR-Spheres.....	15
Tableau 4 : Stratégies thérapeutiques comparées.....	28
Tableau 5. Présentation de l'essai SARAH .....	33
Tableau 6. Proportion de patients sous traitement en fonction du bras de traitement et durée de traitement.....	38
Tableau 7 : Pourcentages d'événements indésirables liés aux traitements, observés dans l'essai SARAH (Source : rapport technique, mai 2018) .....	41
Tableau 8. Fréquences de survenue des événements indésirables de grade 1 à 4 par bras de traitement (Source : rapport technique, mai 2018).....	42
Tableau 9. Répartition des traitements curatifs en post-progression (source : rapport technique, mai 2018).....	43
Tableau 10. Résultats simulés par le modèle et comparaison avec les données observées dans les essais (Source : rapport technique après échange technique, octobre 2018).....	45
Tableau 11. Taux de réponse aux questionnaires QLQ-C30 pour le bras SIR-Spheres (Source : dossier industriel post échange technique, octobre 2018).....	46
Tableau 12. Taux de réponse aux questionnaires QLQ-C30 pour le bras sorafénib (Source : dossier industriel post échange technique, octobre 2018).....	47
Tableau 13. Résultats du modèle de régression linéaire à effets aléatoires (source : rapport technique, mai 2018).....	47
Tableau 14. Score d'utilité appliqués en analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018).....	48
Tableau 15. Résultats de santé actualisés du modèle pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018). .....	49
Tableau 16 : Principales sources des données de coûts par poste (source : échange technique octobre 2018).....	50
Tableau 17 : Principales sources de données non publiées tirées de l'essai SARAH .....	50
Tableau 18 : Estimation des ressources consommées par intervention propre à SIR-Spheres en analyse de référence (source : échange technique octobre 2018) .....	51
Tableau 19 : Méthode d'estimation des ressources liées au traitement par sorafénib en analyse de référence.....	52
Tableau 20 : Volumes consommés et coûts unitaires.....	52
Tableau 21 : Résultats du modèle par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, octobre 2018). .....	57
Tableau 22. Résultats de l'analyse de référence sur un horizon temporel de 6 ans (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018).....	57
Tableau 23. Exploration de l'incertitude du résultat sur les choix structurants (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018).....	58
Tableau 24. Exploration de l'incertitude sur l'estimation de la SG poolée (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018).....	58
Tableau 25. Exploration de l'incertitude sur l'estimation de la durée de traitement sous sorafénib (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018).....	59
Tableau 26. Exploration de l'incertitude sur les hypothèses d'estimation des coûts (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018).....	59
Tableau 27. Exploration de l'incertitude sur les méthodes d'estimation des coûts (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018).....	60

Tableau 28. Exploration de l'incertitude sur les utilités (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	60
Tableau 29. Analyses de sensibilité déterministes dans l'analyse de référence (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	61
Tableau 30. Ressources consommées pour l'administration de l'évaluation pré-traitement et du traitement par SIR-Spheres en fonction de la source (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	65
Tableau 31. Valorisation des ressources consommées pour l'administration de l'évaluation pré-traitement et du traitement par SIR-Spheres en fonction de la source (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	65
Tableau 32. Proportions de patients recevant les traitements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	66
Tableau 33. Résultats de scénarios exploratoires sur la mesure des ressources pour l'administration de SIRT et/ou sur la proportion des patients recevant les traitements .....	66

## Liste des figures

Figure 1. Structure du modèle (Source : rapport technique, mai 2018) .....	30
Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier pour la SG et la SSP, Analyse ITT de l'essai SARAH (Source : dossier industriel, mai 2018) .....	36
Figure 3. Ajustement et extrapolation de la SG poolée des deux bras de traitement à partir des données individuelles de l'essai SARAH, Analyse ITT (Source : rapport technique, mai 2018) .....	37
Figure 4. Ajustement et extrapolation de la SSP poolée des deux bras de traitement à partir des données individuelles de l'essai SARAH, Analyse ITT (Source : rapport technique, mai 2018) .....	37
Figure 5. Ajustement et extrapolation de la SG pour le sous-groupe SIR-Spheres >100Gy et sorafénib (Source : rapport technique, mai 2018) .....	39
Figure 6. Ajustement et extrapolation de la SSP pour le sous-groupe SIR-Spheres >100Gy et sorafénib (Source : rapport technique, mai 2018) .....	39
Figure 7. Ajustement et extrapolation de la durée de traitement sous sorafénib, bras de traitement sorafénib (Source : rapport technique, mai 2018) .....	43
Figure 8. Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	62
Figure 9. Nuage de points coût-efficacité spécifiques aux traitements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	63
Figure 10. Résultats de l'analyse exploratoire dose-survie (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	63
Figure 11. Nuage de points sur le plan coût-efficacité, analyse exploratoire dose-survie (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	63
Figure 12. Nuage de points coût-efficacité spécifiques aux traitements, analyse exploratoire dose-survie (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018) .....	64

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire SIRTex, soutient une demande d'extension d'indication de SIR-Spheres® sur la liste des produits et prestations remboursables.

La demande de remboursement concerne les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement avancé, ou d'un carcinome hépatocellulaire intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle.

Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

- Fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A ou B7, sans ascite ou bilirubinémie >2,0 mg/dL) ;
- Etat général conservé (score ECOG 0-1) ;
- Absence de métastases extra-hépatiques ;
- Absence d'occlusion complète du tronc porte.

Dans l'extension d'indication revendiquée, l'industriel positionne SIR-Spheres en alternative aux traitements systémiques (sorafénib) à l'issue d'une évaluation pré-traitement incluant une estimation de la dose absorbée à la tumeur. Ces patients sont par ailleurs considérés comme en échec ou inéligibles à des traitements curatifs (transplantation hépatique, destruction percutanée et résection hépatique). Dans cette extension d'indication, la population cible est estimée à 1 350 patients.

L'industriel revendique :

- un service attendu (**SA**) **suffisant** de SIR-Sphères dans les indications revendiquées pour cette modification des conditions d'inscription.
- une amélioration du service attendu (**ASA**) **de niveau II (important)** par rapport au sorafénib.
- la dominance de SIR-Sphères par rapport au traitement par sorafénib : sur la base des hypothèses fixées dans l'évaluation de l'efficience, SIR-Spheres est associé à un gain de QALY dû à une meilleure tolérance et à des coûts moindres.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à environ ████████ TTC après deux années de commercialisation.

SIR-Sphères est actuellement déjà pris en charge en France dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique au prix unitaire de 12 660€ TTC.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association « Collectif Hépatites Virales » portant sur l'évaluation de SIR-Spheres a été transmise à la HAS. Ce collectif évoque l'importance d'une diminution des effets indésirables et l'importance d'une préservation de la qualité de vie, les patients atteints d'un CHC avancé ayant une survie limitée et les traitements disponibles étant palliatifs.

## 1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'analyser l'efficience de SIR-Spheres dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé, ou du CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle.

### **1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique**

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de SIR-Spheres est acceptable bien qu'elle soulève trois réserves importantes portant sur :

- Les données cliniques disponibles insuffisantes ne permettant pas de déterminer si l'absence de différentiel d'efficacité observée entre SIR-Spheres et le sorafénib provient d'une puissance insuffisante de l'essai SARAH ou traduit une absence objective de différentiel ;
- L'hypothèse non démontrée d'équivalence des courbes de survie globale et sans progression des deux traitements ;
- L'absence de prise en compte dans l'analyse de sensibilité probabiliste de la variabilité autour des courbes de survie des deux bras de traitement.

### **1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité**

La revendication de dominance de SIR-Spheres, sur le sorafénib ne peut être retenue, compte tenu :

- De l'absence de démonstration de l'hypothèse d'équivalence d'efficacité en termes de survie globale et sans progression entre SIR-Spheres et le sorafénib : l'essai de supériorité SARAH n'est pas concluant et aucun élément ne permet d'affirmer que SIR-Spheres ne soit pas moins efficace que le sorafénib. Par ailleurs, en dépit d'une meilleure tolérance observée dans l'essai SARAH, celui-ci ne permet pas de conclure à une différence statistiquement significative en faveur de SIR-Spheres.
- De l'incertitude sur les conditions d'utilisation en pratique de SIR-Spheres et sur les modalités de prise en charge des patients, lesquelles sont susceptibles d'avoir un impact majeur sur l'efficacité de cette stratégie en vie réelle.

## **1.3 Conclusion de la commission**

La CEESP considère que la dominance de SIR-Spheres par rapport au sorafénib n'est pas démontrée chez les patients atteints d'un CHC localement avancé, ou d'un CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle.

En l'état actuel du dossier et des données disponibles sur la survie, il n'est pas possible de déterminer les conditions de l'efficacité de SIR-Spheres dans l'indication revendiquée.

## **1.4 Données complémentaires attendues**

Il est attendu que des données de vie réelle soient produites afin de documenter :

- L'impact de l'utilisation de SIR-Spheres sur la qualité de vie des patients par rapport au sorafénib ;
- L'impact de l'utilisation de SIR-Spheres sur la tolérance et la survie globale et sans progression par rapport au sorafénib ;
- Les conditions d'utilisation de SIR-Spheres et les modalités de prise en charge des patients en pratique.



## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux<sup>1</sup>.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

**Tableau 1 : Synthèse des réserves de l'analyse d'efficience**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Population simulée</b>			
Prise en compte d'une proportion de patients ne respectant pas les critères d'exclusion de l'extension d'indication, l'impact sur les résultats n'étant pas quantifiable. Cependant, cette proportion de patients est faible et équilibrée entre les deux bras de traitement.	-		
<b>Modélisation</b>			
Données cliniques disponibles insuffisantes ne permettant pas de déterminer si l'absence de différentiel d'efficacité observée entre SIR-Spheres et le sorafénib provient d'une puissance insuffisante de l'essai SARAH ou traduit une absence réelle de différentiel.		+	
Hypothèse non démontrée d'équivalence des courbes de survie globale et sans progression des deux traitements		+	
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Absence de prise en compte dans l'analyse de sensibilité probabiliste de la variabilité autour des courbes de survie des deux bras de traitement qui aurait permis de tester l'hypothèse d'équivalence.		+	

<sup>1</sup> Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

### 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

#### 3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire Sirtex Médical Europe GmbH, s'inscrit dans le contexte d'une demande de modification des conditions d'inscription (extension d'indication) de SIR-Sphères® (Y-90 resin microspheres) sur la liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

La demande de remboursement concerne le traitement de certains patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé, ou du CHC en échec ou inéligible au traitement par la chimio-embolisation trans-artérielle.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012.

L'industriel revendique :

- un **SA suffisant** de Sir-Sphères dans les indications revendiquées pour cette modification des conditions d'inscription.
- une **ASA de niveau II (important)** par rapport au sorafénib.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à environ [REDACTED] TTC après deux années de commercialisation.

#### 3.2 Produit et indication concernés par la demande

SIR-Spheres® (Y-90 resin microspheres) est un dispositif médical utilisé pour réaliser une radiothérapie interne sélective (SIRT). Cette technique consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur de la tumeur hépatique par une injection dans le réseau artériel hépatique au travers d'un cathéter, généralement par voie transfémorale. La SIRT peut être administrée en monothérapie ou en association à des traitements systémiques.

SIR-Spheres se compose de microsphères en résine, biocompatibles, de 32.5 microns ( $\mu\text{m}$ ) de diamètre médian et recouvertes d'yttrium-90 (Y-90 ou  $^{90}\text{Y}$ ), un isotope à forte énergie émettant des radiations bêta pures, sans aucune émission gamma primaire. Le parcours maximal du rayonnement de la particule est de 11 mm dans les tissus avec un parcours moyen de 2,5 mm et une demi-vie de 64,1 h permettant de limiter l'exposition du foie sain et des organes voisins de la tumeur cible. Le diamètre des microsphères leur permet de s'implanter dans les terminaisons des artérols, sans passer à travers les capillaires sanguins et dans le retour veineux. L'implantation des microsphères est hétérogène et définitive, celles-ci n'étant ni métabolisées, ni excrétées.

Chaque microsphère est caractérisée par une activité spécifique de 50 Bq à calibration. Un flacon de SIR-Spheres contient  $3 \text{ GBq} \pm 10\%$  d'yttrium-90 (au temps de calibration) correspondant à 40 à 80 millions de microsphères. Un traitement typique consiste en l'injection de 30 à 40 millions de microsphères, pour une activité administrée d'environ 1,5 à 2 GBq. L'activité administrée de SIR-Spheres fait l'objet d'un calcul individuel en vue de chaque traitement, réalisé en fonction de modèles dosimétriques fondés sur les caractéristiques du patient et de la (des) tumeur(s) à irradier.

Les accessoires fournis pour la procédure d'implantation sont les suivants :

- Fiole en V et tubulures pour injection ;
- Seringue et protège seringue.

Les autres accessoires/équipements nécessaires sont disponibles en pratiques courante.

### 3.2.1 Indication

SIR-Sphères® (Y-90 resin microspheres) est indiqué dans le traitement de certains patients atteints du carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou du carcinome hépatocellulaire intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par la chimio-embolisation trans-artérielle.

Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

- Fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A ou B7, sans ascite ou bilirubinémie > 2.0 mg/dL) ;
- Etat général conservé (score ECOG 0-1) ;
- Absence de métastases extra-hépatiques ;
- Absence d'occlusion complète du tronc porte.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer composé d'hépatocytes malins se développant dans le parenchyme hépatique. Le CHC représenterait jusqu'à 90% des cancers primitifs du foie. Les 10% restants sont constitués par de nombreux types histologiques qui sont chacun beaucoup plus rares comme le cholangiocarcinome.

Les principaux facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire sont les suivants :

- Virus de l'hépatite B (VHB)
- Virus de l'hépatite C (VHC)
- Alcoolisme
- Aflatoxine
- Troubles métaboliques, diabète et obésité notamment
- Stéatose hépatique non alcoolique (NASH)
- Tabac
- Surdose en fer

Dans les pays occidentaux dont la France, le CHC se développe le plus souvent à partir d'une hépatopathie chronique principalement d'étiologie alcoolique, virale ou métabolique, dans près de 90% des cas à un stade cirrhotique. Le CHC est très généralement associé à une pathologie hépatique sous-jacente limitant la fonction hépatique. L'existence d'une pathologie hépatique sous-jacente est une considération essentielle dans le cas du CHC, dans la mesure où elle conditionne directement les possibilités de traitement et le pronostic vital indépendamment de l'évolution du CHC lui-même.

Le pronostic du CHC est variable suivant son stade au diagnostic, mais généralement très mauvais. Dans la plupart des pays, les données concernant l'incidence et la mortalité du CHC sont très voisines : le CHC était le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (749 000 nouveaux cas) et la troisième cause de décès lié au cancer (695 000 cas) en 2012. En Europe, le nombre de nouveaux cas et de décès durant l'année 2012 étaient respectivement de 63 000 et 60 240.

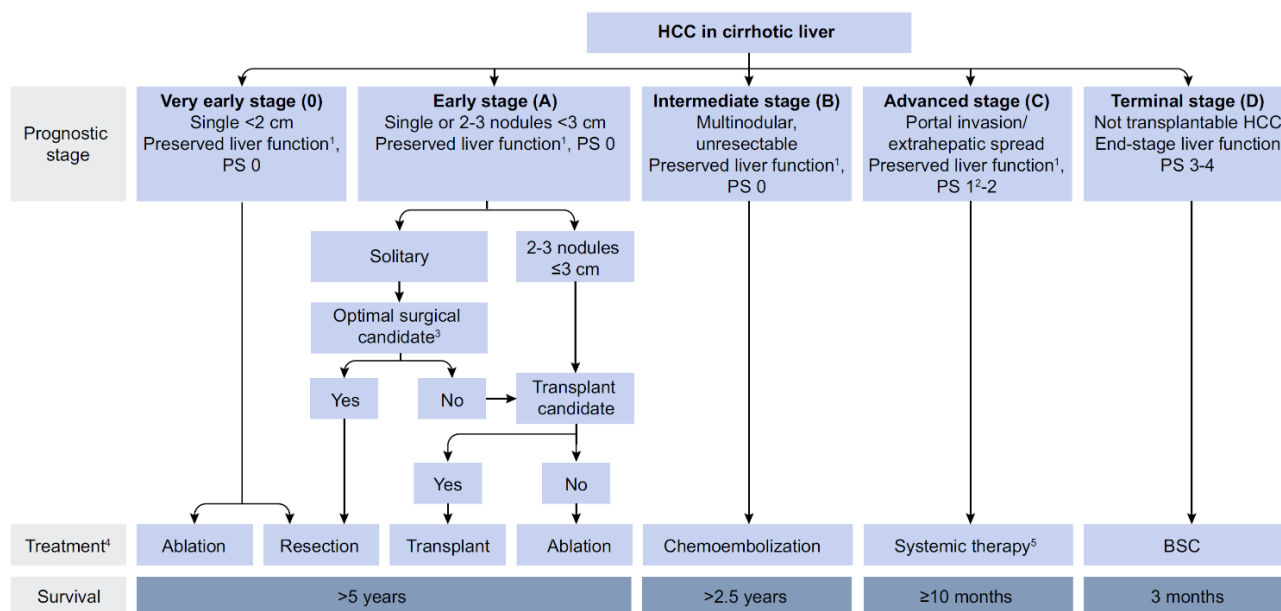
### 3.2.2 Stratégie thérapeutique

Les indications revendiquées pour SIR-Spheres concernent le traitement du CHC localement avancé, ou du CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle. Tous ces patients sont par ailleurs considérés comme en échec ou inéligibles à des traitements curatifs, par définition de la classification dite de Barcelone (BCLC).

Par conséquent, ces indications excluent les patients diagnostiqués à un stade précoce pour lesquels des traitements potentiellement curatifs peuvent être proposés, ou à un stade terminal, pour lesquels seul un traitement symptomatique adapté peut être proposé.

La prise en charge actuelle des patients atteints de CHC intermédiaire ou avancé repose sur les recommandations françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) et les recommandations européennes de l'European Association for the Study of Liver (EASL), récemment actualisées.

**Figure 1 : Stratégie thérapeutique du CHC basée sur la classification BCLC (recommandations EASL 2018)**



Le traitement de référence pour les patients atteints de CHC au stade intermédiaire et/ou inéligibles aux traitements potentiellement curatifs (transplantation hépatique, destruction percutanée et résection hépatique) est la chimio-embolisation trans-artérielle (TACE). La TACE est toujours réalisée de façon uni-lobaire, et consiste en l'injection d'un agent cytotoxique associé à un agent embolique. Il s'agit d'un traitement considéré comme palliatif qui peut être répété chez la plupart des patients, dans l'objectif de prolonger la réponse tumorale et d'éviter la progression du CHC, jusqu'à atteindre une situation clinique pour laquelle un nouveau cycle de traitement ne peut plus être proposé. Ces situations cliniques incluent des toxicités majeures (intolérance au traitement), une dégradation de la fonction hépatique, une progression locale (croissance de la lésion traitée ou apparition de nouvelles lésions), le développement d'une thrombose portale ou l'apparition de métastases extra-hépatiques et correspondent aux situations d'échec de la TACE, mentionnées dans les indications revendiquées pour SIR-Spheres.

Par ailleurs, un nombre restreint de patients au stade intermédiaire et/ou non-éligibles à des traitements curatifs peuvent être considérés d'emblée non-éligibles à la TACE, notamment du fait de contre-indications aux agents cytotoxiques utilisés dans cette procédure. Dans l'ensemble de ces situations cliniques, la seule alternative thérapeutique actuellement disponible consiste en un traitement systémique du CHC par sorafénib. Le sorafénib est donc le traitement de référence pour les patients atteints de CHC intermédiaire, en échec de TACE, ou de CHC avancé. Il s'agit d'un traitement palliatif dont le but est de ralentir la progression du CHC. Il sera poursuivi jusqu'à progression radiologique ou toxicité inacceptable.

En cas d'échec du sorafénib, les soins symptomatiques adaptés restaient jusqu'alors la seule alternative thérapeutique selon les recommandations. Deux alternatives aux soins symptomatiques adaptés sont arrivées sur le marché en 2017 et 2018 :

- le 22 novembre 2017, la Commission de Transparence a émis un avis favorable (SMR important et ASMR IV) à la prise en charge de regorafenib (SRIVARGA) dans un périmètre restreint, en 2<sup>ième</sup> ligne pour les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire, en bon état

général (ECOG0-1), avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) après un traitement systémique par sorafénib et l'ayant bien toléré.

- le 20 février 2018, le dispositif médical Therasphere (Microsphères d'yttrium-90 en verre) a obtenu un avis favorable de la part de la CNEDIMTS à son inscription sur la LPPR (SA suffisant et un ASA IV) dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG O-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.

A ce jour le lenvatinib (LENVIMA) constitue une alternative au sorafénib mais ne dispose pas encore d'AMM en France et sa place dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

### **3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique**

SIR-Spheres se positionne comme une alternative thérapeutique supplémentaire, dans cette indication, où les alternatives thérapeutiques restent limitées, pour les patients concernés remplissant tous les critères de l'indication (cf 3.2.1 indication) et chez qui l'évaluation prétraitement réalisée pour ce dispositif est favorable. Cette évaluation prétraitement est nécessaire pour confirmer l'éligibilité du patient au traitement par SIR-Spheres et déterminer les modalités de traitements (incluant l'estimation de la dose absorbée à la tumeur).

L'industriel précise la place revendiquée de SIR-Spheres dans la stratégie thérapeutique en termes d'approche de traitement et de sélection des patients au-delà des critères de l'indication.

L'industriel soutient qu'un seuil minimal de dose absorbée à la tumeur de  $\geq 100$  Gy est un facteur indépendant prédictif de la survie à l'issue du traitement. Cette dose absorbée étant évaluée avant le traitement elle permettrait d'optimiser la réalisation du traitement lui-même et de réaliser une stratification supplémentaire orientant la décision thérapeutique.

### **3.2.4 Essais cliniques de phase III en cours**

Aucun autre essai randomisé de phase III n'est en cours de réalisation concernant la SIRT avec SIR-Spheres ou tout autre dispositif dans les indications revendiquées, comparant ces deux traitements en monothérapie, tels que dans la présente demande.

Un essai randomisé de phase II comparant la SIRT avec SIR-Spheres en association avec le sorafénib par rapport au sorafénib seul dans le traitement du CHC a récemment complété l'analyse de son critère principal : essai SORAMIC (Sorafenib and Micro-therapy Guided by Primovist Enhanced MRI in Patients With Inoperable Liver Cancer) - NCT01126645. Les résultats complets de cet essai n'ont pas encore été publiés.

Un autre essai randomisé de phase II/III comparant la SIRT avec SIR-Spheres en association avec une chimiothérapie par cisplatine + gemcitabine par rapport à cette chimiothérapie seule, dans le traitement du cholangiocarcinome intra-hépatique, est en cours de réalisation : essai SIRCCA (SIRT Followed by CIS-GEM Chemotherapy Versus CIS-GEM Chemotherapy Alone as 1st Line Treatment of Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma) - NCT02807181.

La base de données clinicaltrials.gov indique qu'il existe actuellement (à la date du 13 septembre 2018) 4 essais cliniques de phase III en cours évaluant l'utilisation de SIR-Spheres.

**Tableau 2. Essais cliniques en cours évaluant l'utilisation de SIR-Spheres (consultation du site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) à la date du 13 septembre 2018)**

Titre de l'essai	Indications	Date de début
FOLFOX6m Plus SIR-Spheres Microspheres vs FOLFOX6m Alone in Patients With Liver Mets From Primary Colorectal Cancer	Colorectal Cancer Metastatic	Février 2013
Comparing HAI-90Y (SIR-spheres)+Chemotx LV5FU2 Versus Chemotx LV5FU2 Alone to Treat Colorectal Cancer	Colorectal Cancer	août 2013
SIRT Followed by CIS-GEM Chemotherapy Versus CIS-GEM Chemotherapy Alone as 1st Line Treatment of Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	janvier 2017
Study to Compare Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) Versus Sorafenib in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)	Hepatocellular Carcinoma	Juillet 2010

### 3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le marquage CE date du 16 octobre 2002 sous le nom de SIR-Spheres Y-90 resin microspheres, avec comme indication le traitement des patients souffrant d'un cancer hépatique avancé non-opérable (cancers primitifs du foie tels que le CHC, objet de la présente demande, ou de métastases hépatiques d'autres cancers primitifs, tel que le cancer colorectal métastatique).

### 3.4 Historique du remboursement

SIR-Spheres est actuellement pris en charge en France depuis le 01/03/2017 pour le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

- état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2] ;
- absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) ;
- absence de localisation extra-hépatique ;
- réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues. La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

### 3.5 Acte associé

L'acte correspondant à l'administration de SIR-Spheres est décrit dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), version 51 du 2 avril 2018 sous le code et le libellé suivants :



Tableau 3. Acte CCAM associé à l'administration de SIR-Spheres

Code	Libellé
EDLL002	<b>Injection intraartérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée</b>
	<u>Indication</u> : carcinome hépatocellulaire
	<u>Formation</u> : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale
	<u>Environnement</u> : spécifique
	<u>Activité 1</u> : cathétérisme de l'artère hépatique par voie artérielle transcutanée
	<u>Activité 2</u> : préparation et administration du radio-isotope (YYYY170, YYYY300, ZZLP030)

### 3.6 Population cible

La population cible est définie par l'industriel comme celle correspondant à l'ensemble du libellé de l'indication du marquage CE et du périmètre de la demande de remboursement (ASA II sollicitée) qui concerne la population des patients atteints de CHC localement avancé, ou du CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle.

L'industriel a estimé l'incidence des cancers primaires du foie à 10 705 nouveaux cas par an (H/F : 8273/ 2432) sur la base des projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 établies par Santé Publique France (données du registre du réseau Francim).

Devant l'absence de données françaises il a estimé à 8 595 (80,3%) le nombre de nouveaux cas de CHC à partir d'une analyse des données de registre nord-américaines (suivant les données d'incidence française) ; estimation qui a été corroborée par une évaluation épidémiologique récente conduite à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) en 2012. L'incidence annuelle des CHC en France serait alors de 8 210 nouveaux cas en 2017 après actualisation.

Suivant des résultats récents de l'étude de cohorte longitudinale française CHANGH, les données de l'essai SARAH et des avis d'expert, 2 411 patients seraient susceptibles d'être traités dans les indications revendiquées et la population cible de la SIRT dans les indications revendiquées serait d'environ 1350 patients par an.

Compte tenu des conditions de réalisation de la SIRT (centre expert, infrastructures, évaluation prétraitement...), la population potentiellement traitée par SIR-Spheres est estimée à 750 patients par an (avis d'experts).

## 4. Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique

**Contexte** : demande d'extension d'indication de SIR-Spheres® pour une modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), avec une revendication d'ASA important (ASA II).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Objectif</b>		
L'objectif est de documenter l'efficience de SIR-Spheres dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé, ou du CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle.	Conforme	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : Collective, hors aidants et secteur médico-social	Acceptable	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : 6 ans Des analyses de sensibilité avec des HT de 3,5 ans et 10 ans sont présentés.	Conforme	Pas de réserve
<b>Actualisation</b> : taux annuel de 4 % appliqué aux coûts et aux résultats.	Conforme	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b>		
La population d'analyse est définie sur la population de l'extension d'indication revendiquée, soit les patients atteints de CHC localement avancé, ou de CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle, et répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fonction hépatique préservée (stade Child Pugh A ou B7, sans ascite ou hyperbilirubinémie) ;</li> <li>- Etat général conservé (score ECOG 0-1) ;</li> <li>- Absence de métastases extra-hépatiques ;</li> <li>- Absence d'occlusion complète du tronc porte.</li> </ul>	Conforme à la population pour laquelle une ASA II est revendiquée.	Pas de réserve
<b>Options comparées</b> :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stratégie SIRT : évaluation prétraitement +/- traitement par SIR-Spheres.</li> <li>- Sorafénib</li> </ul> Des traitements de 2ème ligne sont pris en compte dans l'état post-progression : traitements curatifs, traitements systémiques.	Compte tenu des données utilisées et du design de l'essai clinique utilisé, l'évaluation proposée par l'industriel permet d'évaluer l'efficience de la stratégie SIRT, comprenant l'évaluation pré-traitement +/- le traitement par SIR-Spheres, et non l'efficience du traitement SIR-Spheres par rapport au traitement systémique (sorafénib). Des traitements sont pris en compte dans l'état post progression. Seuls les coûts de ces traitements post-progression sont pris en compte, aucun impact sur l'efficacité n'est intégré. Ce choix est acceptable puisque l'efficacité des traitements en post-progression est supposée être captée dans les données de survie globale observées dans les essais cliniques.	Pas de réserve



Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : patients inclus dans l'essai SARAH, dans la population ITT. Age moyen de 66 ans, 90% d'hommes.</p> <p>3 autres populations sont simulées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population per protocole pour les deux bras de traitement ;</li> <li>- Population excluant les patients atteints d'occlusion complète du tronc porte (patients exclus des indications de SIR-Spheres) pour les deux bras de traitement dans la population per protocole ;</li> </ul> <p>Patients recevant la dose &gt;100Gy dans le bras SIR-Spheres. L'industriel justifie cette analyse par une relation démontrée entre la dose absorbée à la tumeur lors du traitement par SIR-Spheres et la survie globale.</p> <div style="background-color: #cccccc; height: 100px; width: 100%;"></div>	<p>La population simulée provient de l'essai français SARAH dont les critères d'inclusion et d'exclusion ont amené à sélectionner une population très proche de celle qui est ciblée par la demande d'extension d'indication.</p> <p>Deux critères d'exclusion sont légèrement différents : l'occlusion complète du tronc porte et la fonction hépatique dégradée. L'essai SARAH inclus par conséquent une proportion de patients ayant un plus mauvais pronostic que ceux visés par la demande d'extension.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 15,7% des patients de la population sont concernés par une occlusion complète du tronc porte (7,6% dans le groupe SIRT et 8,1% dans le groupe sorafénib). L'impact sur les résultats de la prise en compte de ces patients dans la population simulée n'est pas quantifiable. L'analyse exploratoire excluant les patients atteints d'une occlusion complète du tronc porte ne peut pas être prise en compte car elle s'appuie sur l'analyse per protocole.</li> <li>- La part de patients avec une fonction hépatique dégradée et inclus dans l'essai SARAH n'est pas connue, l'industriel estime que cette proportion est très faible. Son impact sur les résultats n'est cependant pas quantifiable.</li> </ul> <p>Les analyses réalisées sur la population per protocole (population totale et population sans occlusion complète du tronc porte) ne sont pas être prises en compte (rompt la randomisation, incertitude sur la provenance des données de survie).</p> <p>L'analyse dose-survie est considérée à titre exploratoire étant donné que ces sous-groupes n'étaient pas pré-spécifiés dans le protocole de l'essai SARAH et les effectifs de ces sous-groupes sont faibles.</p> <div style="background-color: #cccccc; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: #cccccc; height: 20px; width: 100%;"></div>	<p>Réserve mineure.</p> <p>L'impact sur les résultats n'est pas connu mais les proportions de patients ne respectant pas les critères de l'extension d'indication sont faibles et équilibrées entre les deux traitements comparés.</p>
<p><b>Modèle</b> : modèle de cohorte de survie partitionnée</p>	<p>Modèle cohérent en oncologie.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Etats du modèle</b> : 3 états de santé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression</li> <li>- Survie post progression</li> <li>- Décès.</li> </ul>	<p>Etats cohérents en oncologie.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Etats intercurrents modélisés (n'ayant un impact que sur les coûts)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Effets indésirables</b> : EI liés au traitement de grades 1 à 4</li> <li>- <b>Arrêt de traitement</b> : pas de règle d'arrêt de traitement considéré en analyse de référence. La durée de traitement par sorafénib est modélisée à partir des données de l'essai SARAH.</li> <li>- <b>Instauration d'un traitement post-progression</b> : des traitements post-progression sont pris en compte de façon différenciée en fonction du traitement pris en pré-progression. Les coûts des traitements secondaires sont appliqués au 1er cycle après progression.</li> </ul> <p><b>Analyse en scénario</b> : traitements secondaires identiques dans les deux groupes de traitement.</p>	Conforme	Pas de réserve
<p><b>Gestion de la dimension temporelle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de simulation : 6 ans</li> <li>- Durée des cycles : 28 jours</li> </ul>	Conforme	Pas de réserve
<p><b>Hypothèses nécessaires à l'extrapolation des données SSP et SG.</b></p> <p>Extrapolations limitées en raison de la durée de suivi de l'essai SARAH :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 83% et 80% des patients sont décédés à la fin de l'essai SARAH dans le groupe SIR-Spheres et sorafénib respectivement ;</li> <li>- 92% et 92,3% des patients ont progressé avant la fin de l'essai SARAH dans le groupe SIR-Spheres et sorafénib respectivement.</li> </ul>		

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Méthodes d'estimation des courbes de survie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sources des données</li> </ul> <p>Les courbes de survie sans progression et de survie globale proviennent des courbes de Kaplan Meier estimées dans les deux bras de traitement de l'essai SARAH.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Méthode d'intégration et extrapolation</li> </ul> <p>Compte tenu de l'absence de différence statistiquement significative sur la survie globale et la survie sans progression entre les deux bras de traitement, les résultats sont combinés en une unique courbe pour les deux groupes de traitement.</p> <p>Ajustement de modèles paramétriques sur les courbes de Kaplan Meier :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1/ fonction exponentielle pour la courbe de survie globale poolée ;</li> <li>2/ fonction de Weibull pour la courbe de survie sans progression poolée.</li> </ol>	<p>La population ITT de l'essai SARAH est prise en compte en analyse de référence, ce qui permet d'intégrer dans le modèle l'estimation de l'efficacité de la stratégie SIRT incluant l'évaluation pré-traitement avant la mise en place du traitement par SIR-Spheres : 78% des patients du bras SIRT reçoivent le traitement SIR-Spheres, 11% reçoivent du sorafénib et 11% reçoivent des traitements symptomatiques adaptés.</p> <p>La démarche adoptée en analyse de référence en prenant en compte les données de survie obtenues sur la population ITT est adaptée et permet d'évaluer l'efficience de la stratégie SIRT (évaluation pré-traitement + SIR-Spheres) dans la population d'analyse.</p> <p>Le choix de pooler les courbes de survie pour les deux traitements, compte tenu d'une absence de différence significative sur la survie globale et la survie sans progression entre les deux groupes de traitement, n'est méthodologiquement pas conforme. L'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les traitements n'est pas démontrée ; aucun élément ne permet d'affirmer que la stratégie SIRT ne soit pas inférieure au sorafénib et l'essai de supériorité SARAH n'est pas concluant. Les courbes de Kaplan Meier observée dans l'essai SARAH aurait dû être prise en compte et leur variabilité intégrée dans l'analyse de sensibilité.</p> <p>Les analyses sur les populations per protocole manquent de clarté. Les résultats relatifs à ces analyses ne seront pas pris en compte.</p>	<p>Réserve importante</p> <p>Hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les deux groupes de traitement non démontrée et non prise en compte de la variabilité autour des courbes de survie dans l'analyse de sensibilité</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents</b></p> <p>Les événements intercurrents ont un impact uniquement sur les coûts. Aucune désutilité n'est appliquée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Événements indésirables liés au traitement (état « pré-progression »)</b>  <u>Source</u>: tous les EIs observés dans l'essai SARAH de grade 1 à 4. Les EI de grade 5 sont exclus afin de ne pas faire double compte avec les coûts de fin de vie. En analyse de sensibilité : EIs de grade 3 et 4 uniquement.</li> </ul> <p><u>Application dans le modèle</u> : les fréquences moyennes de survenue des EI sont appliquées sur le 1<sup>er</sup> cycle du modèle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Événements indésirables liés aux traitements ultérieurs (état « post-progression »)</b></li> </ul> <p>Aucun EI n'est pris en compte après progressions.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Arrêt de traitement pour sorafénib</b></li> </ul> <p>Aucune règle spécifique d'arrêt de traitement n'est modélisée en analyse de référence. La durée de traitement par sorafénib est modélisée à partir des données de l'essai SARAH, à la fois pour les patients du groupe sorafénib, et pour les patients du groupe SIR-Spheres prenant finalement du Sorafénib après l'évaluation pré-traitement. Les arrêts de traitement sont donc pris en compte par l'application de la durée de traitement observée dans l'essai SARAH. 37% des patients arrêtent sorafénib avant la progression dans le groupe Sorafénib 52,8% des patients poursuivent Sorafénib même après progression.</p> <p>En analyse de sensibilité : arrêt du traitement sorafénib après progression de la maladie.</p>	<p>Les données d'efficacité et de tolérance intégrées dans le modèle provenant toutes de la même source (essai SARAH), la démarche de ne pas appliquer de désutilité aux événements intercurrents est cohérente, afin d'éviter un double comptage. Les désutilités sont censées être captées dans la mesure de la qualité de vie des patients dans chaque état de santé et selon le traitement pris.</p> <p><u>Événements indésirables liés au traitement en pré-progression</u> Prise en compte des données individuelles de l'essai SARAH permettant de prendre en compte la récurrence des EI.</p> <p>Concernant la représentativité, tous les EI sont pris en compte dans l'analyse de référence, excepté ceux de grade 5.</p> <p>Le moment de survenue de l'événement étant inconnu, le choix d'appliquer une fréquence moyenne de survenue au 1<sup>er</sup> cycle du modèle est acceptable.</p> <p><u>Événements indésirables en post-progression</u> Les EI dans l'état post-progression ne sont pas pris en compte. Une analyse de sensibilité défavorable au bras SIRT (prise en compte des EI associés au sorafénib en post-progression dans le bras SIRT) a été réalisée et montre un impact important sur les résultats (-30,84% par rapport au bénéfice monétaire net) même si la stratégie SIRT reste dominante.</p> <p><u>Arrêt de traitement et durée du traitement par sorafénib</u> L'analyse testant l'arrêt du traitement par sorafénib après progression de la maladie montre un impact important sur les résultats. La stratégie SIR-Spheres reste dominante mais la variation du bénéfice monétaire net est importante (-41,81%). Par ailleurs les analyses de sensibilité déterministes montrent que la durée du traitement sous sorafénib est un élément impactant les résultats.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Validation</b></p> <p><u>Validation interne</u> Les tests suivants ont été réalisés : tests fonctionnels, tests de valeurs extrêmes, vérification des formules de calculs et des programmes de macro.</p> <p><u>Validation externe</u> Vérification que le risque de mortalité estimé par le modèle ne soit pas inférieur à celui de la population générale française.</p>	<p>La comparaison des données de survie globale et sans progression modélisées par rapport à celles observées dans l'essai SARAH ou SIRveNIB montre une bonne adéquation du modèle, sur l'horizon temporel, malgré une légère sur-estimation par le modèle.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP																	
<b>Identification, mesure et valorisation des résultats de santé</b>																			
<b>Sources données :</b> Essai SARAH pour les deux bras de traitement SIR-Spheres et sorafénib .	Acceptable. Les taux de remplissage des questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 paraissent faibles dans le groupe SIR-Spheres à l'inclusion et à la 1 <sup>ère</sup> visite : 78,9% et 65,4% versus 90,5% et 75,8% dans le groupe sorafénib. Ce point n'est pas abordé par les auteurs.	Pas de réserve																	
<b>Méthode de mesure et de valorisation :</b>																			
1/ Essai SARAH : réponses des patients aux questionnaires spécifiques QLQ-C30 (collecte à l'inclusion, 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du suivi) 2/ Transformation des résultats des questionnaires en questionnaire EQ-5D via l'algorithme de Longworth et al. 3/ Valorisation par les préférences françaises (Chevalier et al.) + modèle linéaire mixte à effet aléatoires.																			
<b>Intégration dans le modèle :</b>																			
1/ Utilités dépendantes du traitement dans l'état « pré-progression » et variables au cours du temps : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0-24 jours après la randomisation</li> <li>- 25-99 jours après la randomisation</li> <li>- +100 jours après la randomisation</li> </ul> 2/ Utilités dépendantes du traitement dans l'état « post-progression » Aucune désutilité liée aux EI n'est ajouté afin d'éviter un double compte ; les valeurs d'utilités recueillis dans l'essai prenant en compte l'ensemble des conséquences cliniques pour chaque traitement.																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Etat de santé</th> <th colspan="2">Valeur d'utilité</th> </tr> <tr> <th>SIR-Spheres</th> <th>Sorafénib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-progression – 0-24 jours après randomisation</td> <td>0,741</td> <td>0,721</td> </tr> <tr> <td>Pré-progression – 25-99 jours après randomisation</td> <td>0,634</td> <td>0,614</td> </tr> <tr> <td>Pré-progression – +100 jours après randomisation</td> <td>0,655</td> <td>0,635</td> </tr> <tr> <td>Post-progression</td> <td>0,598</td> <td>0,576</td> </tr> </tbody> </table>	Etat de santé	Valeur d'utilité		SIR-Spheres	Sorafénib	Pré-progression – 0-24 jours après randomisation	0,741	0,721	Pré-progression – 25-99 jours après randomisation	0,634	0,614	Pré-progression – +100 jours après randomisation	0,655	0,635	Post-progression	0,598	0,576		
Etat de santé		Valeur d'utilité																	
	SIR-Spheres	Sorafénib																	
Pré-progression – 0-24 jours après randomisation	0,741	0,721																	
Pré-progression – 25-99 jours après randomisation	0,634	0,614																	
Pré-progression – +100 jours après randomisation	0,655	0,635																	
Post-progression	0,598	0,576																	

## Identification, mesure et valorisation des coûts (Euros 2017)

### Postes de coût pris en compte :

- Coûts associés aux traitements (acquisition, administration) ;
- Coûts associés au suivi ;
- Coûts associés aux événements indésirables liés aux traitements ;
- Coûts associés aux traitements secondaires ;
- Coûts associés au transport ;
- Coûts associés à la fin de vie.

**Source de données pour identifier les ressources consommées et les mesurer :** micro-costing de l'essai SARAH, avis d'experts, données individuelles de l'essai SARAH, littérature.

Les données disponibles dans l'étude de micro-costing de l'essai SARAH étaient limitées et ont été utilisées pour identifier les ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT et pour la valorisation unitaire. L'étude de micro-costing de l'essai SARAH n'a pas été retenue pour la mesure de l'ensemble des ressources consommées en raison de : contraintes du protocole de l'essai, évolution des techniques et procédures en pratique réelle depuis la réalisation de l'essai. En analyse de référence, des avis d'experts sont pris en compte.

Les données individuelles de l'essai SARAH ont permis de mesurer le coût du traitement par sorafénib en prenant la durée de traitement observée dans l'essai SARAH et la dose administrée au cours du temps.

La méthode d'estimation des coûts est clairement présentée suite à l'échange technique.

Pas de réserve

Les auteurs présentent les limites de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH et les arguments amenant à ne pas retenir cette source pour mesurer les ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT, à la fois pour l'évaluation pré-traitement et le traitement par SIR-Spheres. Les différences observées entre l'étude de micro-costing et les avis d'experts sont clairement explicités :

- durées d'intervention et de séjour diminuées en pratique réelle depuis la réalisation de l'essai ;
- % de patients ayant une 2<sup>ème</sup> intervention par SIR-Spheres très élevée dans l'essai, lié au protocole contraint, et ne correspondant pas la pratique.

Les arguments avancés par les auteurs justifient de prendre en compte en analyse de référence les avis d'experts pour mesurer les ressources associées à l'administration du traitement SIRT.

L'utilisation de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH comme source de données pour mesurer les ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT est testée en analyse en scénario.

Postes de coûts	SIRT	Sorafénib
<b>Administration et acquisition de SIRT</b>	Pré-traitement : 3 712,77€ Traitement SIR-Spheres : 15 760,02€	-
<b>Administration et acquisition sorafénib</b>	1 934,86€	20 084,98€
<b>Suivi des patients</b>		
Cycle 1	88,30€	396,93€
Cycle 2-3	88,30€	319,32€
Cycle 4+	88,30€	167,32€
<b>Traitements secondaires</b>		
<b>Traitements ciblés ou curatifs</b>	818,65€	725,67€

Traitements systémiques per os	2 868,21€	472,44€
Traitements systémiques par voie intraveineuse	0	356,98€
<b>Événements indésirables</b>		
Grades 1 à 4	2 243,66€	5 246,58€

## Analyse de l'incertitude

### Analyses en scénarios :

- Incertitude sur les choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation, hypothèses de modélisation ;
- hypothèses sur les coûts : coûts pris en compte, méthode d'estimation ;
- hypothèses sur les utilités : méthode d'estimation, source de données.

Conforme

Pas de réserve

**Analyse déterministe sur les paramètres :** durée du traitement sous sorafénib, utilité, coûts, % de patients traités.

### Analyse probabiliste (distribution utilisée) :

- % de traitements reçus par les patients, caractéristiques des patients, % patients recevant des traitements secondaires, % d'hospitalisation pour les EI : une loi bêta est appliquée.
- Age à l'entrée dans le modèle, nombre de comprimés reçus par les patients sous sorafénib, ressources consommées pour le traitement par SIR-Spheres, fréquence de recours des patients aux interventions de suivi, distance parcourue : une loi normale est appliquée.
- Les coûts des ressources consommées, durée des traitements secondaires systémiques : une distribution log-normale est appliquée.
- Fréquence des EI : une distribution bêta ou normale est appliquée.
- Courbes de survie, durée de traitement par sorafénib et utilités : utilisation de matrice de variance-covariance avec une distribution normale multivariée.



## 5. Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont à interpréter dans le cadre des choix méthodologiques présentés en annexe 2 et 4.

Résultats de l'analyse de référence						Analyses de sensibilité en scénario																			
<p>Sur la base des hypothèses retenues dans l'analyse de référence, la stratégie SIRT (évaluation pré-traitement +/- SIR-Spheres) domine le traitement par sorafénib.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stratégie</th> <th>Coûts (€)</th> <th>QALYs</th> <th>AV</th> <th>RDCR (€/QALY)</th> <th>BMN λ=50 000/QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sorafénib</td> <td>33 421,83 €</td> <td>0,705</td> <td>1,169</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SIRT</td> <td>30 901,82 €</td> <td>0,728</td> <td>1,169</td> <td>Dominant</td> <td>3 691,85€</td> </tr> </tbody> </table>						Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/QALY)	BMN λ=50 000/QALY	Sorafénib	33 421,83 €	0,705	1,169			SIRT	30 901,82 €	0,728	1,169	Dominant	3 691,85€	<p>La stratégie SIRT reste dominante par rapport au sorafénib dans quasiment toutes les analyses en scénarios.</p> <p>Analyses dans laquelle la stratégie SIRT n'est plus dominante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- utilisation de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH comme source de données pour mesurer les ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT : RDCR de 272 670,61€/QALY (scénario extrême et peu réaliste).</li> <li>- Coûts des EI supposés identiques entre les deux bras de traitement (soit le même profil de tolérance) : RDCR de 20 994€/QALY (hypothèse forte et contraire aux données observées dans l'essai SARAH).</li> </ul> <p>Dans certaines analyses, le bénéfice monétaire net est nettement diminué : arrêt du sorafénib après progression, application d'un coût aux EI associé au sorafénib en post-progression dans le bras SIRT.</p> <p>Dans certaines analyses, le bénéfice monétaire net est nettement augmenté : traitements secondaires identiques entre les deux bras de traitement, tous les EIG amènent à une hospitalisation, aucun second traitement SIRT possible, prise en charge en ambulatoire ou court séjour de la SIRT.</p>	
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/QALY)	BMN λ=50 000/QALY																				
Sorafénib	33 421,83 €	0,705	1,169																						
SIRT	30 901,82 €	0,728	1,169	Dominant	3 691,85€																				
Analyses de sensibilité sur les paramètres						Analyse probabiliste associée																			
<p><b>Paramètres influençant le plus le résultat :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La durée du traitement par sorafénib ;</li> <li>- L'utilité associée au sorafénib ;</li> <li>- Le coût estimé à l'EIG diarrhée ;</li> <li>- Les proportions de patients recevant chaque traitement.</li> </ul> <p>Dans toutes les analyses, la stratégie SIRT reste dominante.</p> <p>L'industriel n'a pas réalisé d'analyse de sensibilité sur le prix du dispositif SIR-Spheres.</p> <p>La variabilité autour des courbes de survie des deux traitements n'est pas prise en compte dans les analyses de sensibilité.</p>						<p>Plan coût-efficacité</p> <p>Différentiel de coûts (EUR)</p> <p>Différentiel de QALYs</p> <p>● RDCRs simulés ● Résultat déterministe ● Résultat probabiliste</p>																			



## 6. Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

### 6.1 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 4 juin 2018) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience de SIR-SPHERE® (version 06/2018, actualisée en octobre 2018) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 06/2018, actualisée en octobre 2018)
- Réponses aux questions techniques adressées le 10/10/2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la CNEDIMTS ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;

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

### 6.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de l'étude médico-économique déposée par l'industriel est de documenter l'efficience de SIR-Spheres dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé, ou du CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle.

#### **Analyse HAS**

L'objectif est cohérent avec l'indication de demande de remboursement.

### 6.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

#### 6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

**Analyse de la HAS**

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

**6.3.2 La perspective**

La perspective retenue est qualifiée de collective, considérant que la valorisation des coûts repose sur l'identification de l'ensemble des ressources consommées par la production des interventions étudiées, quel qu'en soit le financeur.

Les conséquences de la maladie pour l'entourage du patient ne sont pas intégrées en raison de l'absence de données.

**Analyse de la HAS**

La perspective retenue par l'industriel est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

**6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation**

Le modèle repose sur un horizon temporel à durée déterminée de 6 ans (cf. durée de simulation) après échange technique. Cet horizon temporel permet de capter l'ensemble des résultats (épuiement de la cohorte) : Plus de 99% des patients simulés sont décédés après 6 ans.

Des analyses en scénario présentant des horizons temporels de 3,5 ans (durée de suivi de l'essai SARAH) et 10 ans ont été réalisées.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%.

**Analyse de la HAS**

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée de 6 ans est cohérent avec les données épidémiologiques dans cette indication, plus de 99% des patients simulés sont décédés après 6 ans.

Le taux d'actualisation retenu est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

**6.3.4 La population d'analyse**

La population d'analyse est définie sur la population de l'extension d'indication revendiquée, soit les patients atteints de CHC localement avancé, ou de CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle, et répondant aux critères suivants :

- Fonction hépatique préservée (stade Child Pugh A ou B7, sans ascite ou hyperbilirubinémie)
- Etat général conservé (score ECOG 0-1)
- Absence de métastases extra-hépatiques
- Absence d'occlusion complète du tronc porte

L'industriel a défini une sous-population d'analyse correspondant aux patients pour lesquels une dose absorbée à la tumeur  $100 \geq$  Gy pouvait être atteinte. Cette sous-population a été définie suite aux résultats obtenus aux analyses doses-survie de l'essai SARAH.

L'industriel a souhaité évaluer l'efficacité de SIR-Spheres, par rapport au sorafénib, dans des analyses en scénario pour cette sous-population.

### Analyse de la HAS

La population d'analyse sur laquelle repose l'analyse de référence présentée par l'industriel est conforme à l'indication pour laquelle une ASA de niveau II est revendiquée.

L'analyse dose-survie utilisée pour définir la sous-population ne sera prise en compte qu'à titre exploratoire dans la mesure où les sous-groupes n'étaient pas pré-spécifiés dans le protocole de l'essai SARAH et les effectifs de ces sous-groupes étaient faibles.

### 6.3.5 Les stratégies comparées

La place revendiquée par SIR-Spheres dans le traitement des patients atteints de CHC localement avancé ou intermédiaire en échec ou inéligibles à la TACE est celle d'une alternative aux traitements systémiques. Le comparateur proposé est le sorafénib (NEXAVAR) qui est le traitement systémique de référence pour les patients atteints de CHC intermédiaire, en échec de TACE, ou de CHC avancé.

Les traitements comparés sont ainsi :

- La stratégie SIRT (évaluation pré-traitement +/- traitement par SIR-Spheres) ;
- Sorafenib.

Le lenvatinib (LENVIMA®) est la seule alternative thérapeutique émergente dans cette indication mais ne dispose pas d'AMM à ce jour et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement établie du fait de sa non-infériorité par rapport au sorafénib et de son profil de tolérance médiocre. Il n'est pas considéré comme un comparateur pertinent pour le laboratoire.

Deux alternatives supplémentaires ont été évaluées par la HAS dans des indications différentes de celles revendiquées pour SIR-Spheres c'est à dire en cas d'échec du traitement par sorafénib. Il s'agit du régorafénib (STIVARGA®) et du dispositif médical THERASPHERE®.

- Compte-tenu de la place dans la stratégie thérapeutique reconnue pour le régorafénib (STIVARGA®) en 2<sup>ème</sup> ligne après échec de sorafenib, celui-ci n'est pas considéré par l'industriel comme un comparateur pertinent pour SIR-Spheres dans les indications revendiquées.
- Concernant THERASPHERE®, au vu de la place reconnue par la CNEDIMTS pour ce dispositif dans la stratégie thérapeutique du CHC, et de l'absence de données d'essais randomisés spécifiques dans les indications revendiquées pour SIR-Spheres, ce dispositif ne constitue pas un comparateur pertinent pour SIR-Spheres du point de vue de l'industriel.

Une alternative émergente supplémentaire a été identifiée mais non évaluée par la HAS, il s'agit du dispositif médical– QUIREMSPHERES®, (Microsphères d'holmium-166 en polymère).

Ce dispositif n'est pas disponible en France à ce jour (en date du 06 septembre 2018) et sa place dans la stratégie thérapeutique n'ayant pas été définie, il ne constitue pas un comparateur pertinent pour SIR-Spheres.

Tableau 4 : Stratégies thérapeutiques comparées

Traitement	Statut	Indication	Place dans la stratégie thérapeutique	SMR/SA ASMR/ASA	Inclusion	
<b>Traitements systémiques</b>	<b>NEXAVAR®</b> (sorafénib)	AMM 2007	Traitement du CHC	CHC avancés en 1 <sup>er</sup> ligne chez des patients de bon pronostic, en stade Child Pugh A et non éligibles à un traitement chirurgical ou locorégional ou en échec à ces traitements	Important IV	Oui
	<b>LENVIMA®</b> (lenvatinib)	AMM en attente	N/A	N/A	N/A	Non
	<b>STIVARGA®</b> (régorafénib)	AMM 2007	Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CHC qui ont été traités par sorafénib	En échec de sorafénib	Important IV	Non
<b>DM</b>	<b>THERASPHERE®</b> (microsphères d'yttrium-90 en verre)	Marquage CE 2005	Traitement des tumeurs hépatiques	En échec de sorafénib	Suffisant IV	Non
	<b>QUIREMSPHERES®</b> (Microsphères d'holmium-166 en polymère)	Marquage CE 2015	Traitement des tumeurs hépatiques non résécables	N/A	N/A	Non

### Analyse de la HAS

Les traitements pris en compte sont cliniquement pertinents.

Cependant, il est important de mentionner que compte tenu des données utilisées et du design de l'essai clinique, l'évaluation proposée par l'industriel permet d'évaluer l'efficacité de la stratégie SIRT, comprenant l'évaluation pré-traitement +/- le traitement par SIR-Spheres, et non l'efficacité du traitement SIR-Spheres par rapport au traitement systémique (sorafénib).

Des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne sont pris en compte dans l'état post progression. Seuls les coûts de ces traitements de 2<sup>ème</sup> ligne sont pris en compte, aucun impact sur l'efficacité n'est intégré. Ce choix est acceptable puisque l'efficacité des traitements en post-progression est supposée être captée dans les données de survie globale observées dans les essais cliniques.

## 6.4 La modélisation

### 6.4.1 La population simulée

La population simulée correspond à la population ITT incluse dans l'essai clinique SARAH à savoir les patients atteints de CHC avancé, ou de CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle et répondant aux critères suivants :

- Fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A ou B7, sans ascite ou hyperbilirubinémie) ;

- Etat général conservé (score ECOG 0-1) ;
- Absence de métastases extra-hépatiques ;
- Absence d'occlusion complète du tronc porte.

Les critères de sélection de l'essai SARAH correspondent aux critères indiqués dans la demande d'extension d'indication. Deux critères d'exclusion de l'essai SARAH n'étaient pas totalement superposables aux critères d'exclusion de SIR-Spheres dans le cadre de la présente demande d'extension d'indication :

- Une proportion faible de patients inclus dans l'essai SARAH présentait à l'inclusion une hyperbilirubinémie (bilirubinémie >34,2 µmol/L, soit 2,0 mg/dL), soit une fonction hépatique dégradée.
- 7,6% des patients du bras SIR-Spheres et 8,1% des patients du bras sorafénib présentaient à l'inclusion une occlusion complète du tronc porte.

Trois sous-populations ont été considérées en analyse complémentaire :

- Simulation de la population per protocole de l'essai SARAH permettant de prendre en compte le fait qu'une partie des patients du bras SIR-Spheres ne sont pas traités par SIR-Spheres après l'évaluation pré-traitement mais par sorafénib.
- Simulation d'une population excluant les patients atteints d'une occlusion complète du tronc porte.
- Simulation de sous-populations selon la dosimétrie recue dans le bras SIR-Spheres, dans l'objectif d'évaluer l'efficience de SIR-Spheres lorsque le traitement est optimisé.

### Analyse de la HAS

La population simulée provient de l'essai français SARAH dont les critères d'inclusion et d'exclusion ont amené à sélectionner une population très proche de celle qui est ciblée par la demande d'extension d'indication. La population ITT est considérée en analyse de référence, ce qui est un choix conforme.

Seuls deux critères d'exclusion sont légèrement différents : l'occlusion complète du tronc porte et la fonction hépatique dégradée. L'essai SARAH inclus par conséquent une proportion de patients ayant un plus mauvais pronostic que ceux visés par la demande d'extension.

15,7% des patients de la population sont concernés par une occlusion complète du tronc porte, critère d'exclusion de la demande d'extension d'indication. L'impact sur les résultats de la prise en compte de ces patients dans la population simulée n'est pas quantifiable. L'analyse exploratoire excluant les patients atteints d'une occlusion complète du tronc porte ne peut pas être prise en compte car elle s'appuie sur l'analyse per protocole.

De même, l'impact exact de l'inclusion d'une proportion de patients avec une fonction hépatique dégradée n'est pas quantifiable. Cependant, l'industriel estime que cette proportion est très faible : le dosage sérique moyen de la bilirubinémie était de 1,1 +/- 0,6 mg/dL dans les deux bras de traitement de l'essai ; un seuil de 2,0mg/dL étant retenu en pratique clinique courante pour définir une hyperbilirubinémie.

L'âge moyen des patients dans l'essai SARAH était de 66 ans et 90,2% étaient des hommes. 21,1% des patients dans le bras SIR-Spheres avaient une atteinte bi-lobaire et 15,8% dans le bras sorafénib. A titre de comparaison, les résultats d'une analyse du PMSI (Goutté et al.) ainsi que les résultats de la cohorte

CHANGH (Costantin et al.) indiquaient un âge moyen des patients atteints de CHC en France, quel que soit le stade de la maladie, à 68 ans (+/- 11,7) et 67,4 ans respectivement. Dans ces études, 80,1% et 82,6% des patients étaient des hommes. Cependant, les caractéristiques des patients atteints d'un CHC intermédiaire ou avancé ne sont pas disponibles dans ces études.

Le choix de prendre en compte l'essai français SARAH plutôt que l'essai SIRveNIB est justifié : l'essai SIRveNIB, réalisé dans 11 pays d'Asie et d'Océanie, respecte les indications revendiquées pour SIR-Spheres et les conditions d'administration en France ; cependant, la population incluse dans cet essai présente des caractéristiques et une étiologie différentes de celles attendues pour la population cible française, avec notamment une prévalence plus élevée des infections chroniques à VHB.

L'analyse complémentaire dose-survie simulant des sous-groupes de patients selon la dose absorbée dans le groupe SIR-Spheres ne sera prise en compte qu'à titre exploratoire dans l'analyse rendue par la HAS dans la mesure où les sous-groupes n'étaient pas pré-spécifiés dans le protocole de l'essai SARAH et les effectifs de ces sous-groupes étaient faibles.

Les analyses simulant les populations per-protocole ne sont pas prises en compte : absence de randomisation, incertitude sur les données sources utilisées.

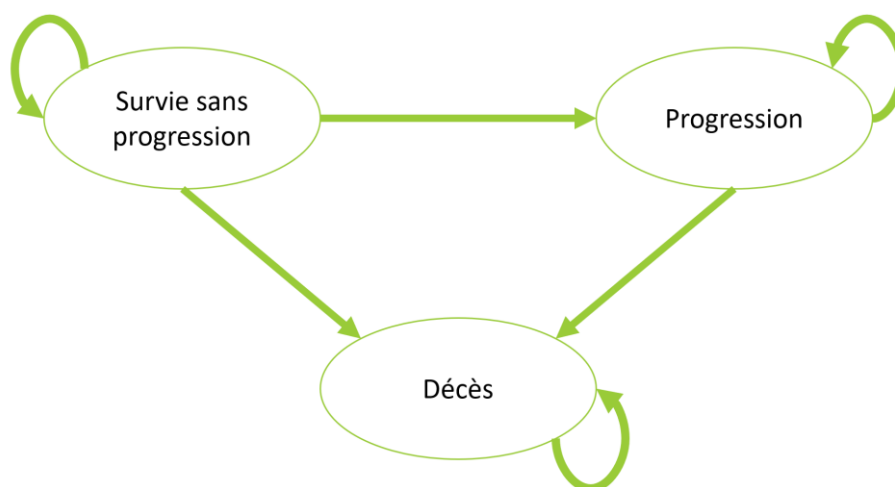
## 6.4.2 La structure du modèle

### ► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de cohorte de survie partitionnée (également appelé « aire sous la courbe »), incluant trois états de santé :

- « Survie sans progression », ou « pré-progression » ;
- « Survie post-progression » ou « post-progression » ;
- « Décès ».

Figure 1. Structure du modèle (Source : rapport technique, mai 2018)



La progression est définie par la progression radiologique. Il s'agit du critère de progression retenu dans l'essai SARAH : progression radiologique suivant les critères RECIST 1.1 évaluée par les investigateurs (pas d'évaluation centralisée).



Hypothèses simplificatrices :

- Le traitement par sorafénib peut être poursuivi même en cas de progression de la maladie : la durée du traitement par sorafénib est modélisée à partir des données individuelles de l'essai SARAH ; dans l'essai SARAH, les patients pouvaient poursuivre leur traitement par sorafénib après progression du fait de la non disponibilité systématique du traitement post-progression régorafénib. Parmi les patients du groupe sorafénib de l'essai SARAH, 52,8% (114/216) ont reçu du sorafénib post-progression.
- Absence de prise en compte des traitements symptomatiques et palliatifs dans l'état pré-progression chez les patients d'emblée inéligibles à SIR-Spheres et au sorafénib et dans l'état post-progression pour les patients inéligibles aux traitements curatifs ou systémiques, du fait d'une absence de données dans l'essai SARAH et d'une définition non standardisée sur ces traitements. Cette hypothèse est considérée comme conservatrice dans la mesure où une proportion plus importante de patients du groupe sorafénib a reçu un traitement symptomatique adapté en post-progression (79% dans le groupe sorafénib versus 66% dans le groupe SIR-Spheres).

### ► Événements intercurrents du modèle

#### *Événements indésirables.*

Les événements indésirables (EI) de grade 1 à 4 sont intégrés et ont un impact uniquement sur les coûts. Les EI de grade 5 sont exclus afin d'éviter un double comptage avec les soins de fin de vie. Les EI de grade 1 et 2 sont exclus dans une analyse de sensibilité.

#### *Arrêts de traitement*

Aucun arrêt de traitement n'est pris en compte pour le bras SIR-Spheres puisque le traitement par SIR-Spheres est constitué dans la majorité des cas par une seule intervention.

Concernant le traitement par sorafénib (chimiothérapie per os, avec prise bi-quotidienne), aucune hypothèse d'arrêt de traitement n'est modélisée en analyse de référence : l'arrêt du traitement est en lien avec la durée du traitement observée dans l'essai SARAH, à la fois pour le bras sorafénib mais aussi pour les 11% (n=26) des patients du bras SIR-Spheres prenant du sorafénib suite à l'évaluation pré-traitement. Les patients peuvent donc continuer leur traitement sous sorafénib même en cas de progression de la maladie.

En analyse de sensibilité, les auteurs testent l'hypothèse d'arrêt de traitement sous sorafénib dès lors que le patient progresse.

#### *Instauration d'un traitement post-progression*

Après la progression, la modélisation prévoit l'instauration de traitements post-progression : traitements curatifs et traitements systémiques. Ces traitements reçus en post-progression sont pris en compte dans les coûts et sont appliqués au 1<sup>er</sup> cycle post-progression. En revanche, ils n'ont aucun impact sur la survie globale des patients, considéré comme déjà pris en compte dans les données de survie globale de l'essai SARAH introduits dans le modèle.

Les traitements symptomatiques et traitements palliatifs ne sont pas pris en compte dans le modèle en termes de coûts, du fait de l'absence d'une définition standardisée de ces traitements et de l'absence de données dans l'essai SARAH sur ces traitements. Ce choix est considéré comme conservateur dans la mesure où une proportion plus importante de patients du groupe sorafénib a reçu un traitement symptomatique adapté en post-progression (79% dans le groupe sorafénib versus 66% dans le groupe SIR-Spheres).

**Analyse de la HAS**

Le choix du modèle et des états de santé le composant est adapté à la pathologie.

Concernant les arrêts de traitement sous sorafénib, les auteurs considèrent en analyse de référence l'absence d'arrêt de traitement même en cas de progression de la maladie, ce qui permet de prendre en compte le taux élevé de patients (37%) qui arrêtent le traitement sous sorafénib avant progression. Cette méthode amène également à prendre en compte les patients qui poursuivent le traitement sous sorafénib même en cas de progression de la maladie, soit 52,8% dans le groupe sorafénib.

**6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle***Durée de simulation*

Une durée de simulation de 6 ans a été retenue dans l'analyse de référence. A 6 ans, plus de 99% des patients simulés sont décédés.

En analyse de sensibilité, des horizons temporels de 3,5 ans (durée de suivi maximale dans l'essai SARAH) et de 10 ans ont été testés.

*Durée des cycles du modèle*

La durée d'un cycle dans le modèle est de 28 jours, correspondant au cycle de traitement du sorafénib. Une correction de demi-cycle est appliquée en analyse de référence.

*Extrapolation des données observées dans l'essai SARAH*

L'horizon temporel nécessite une extrapolation des données au-delà de la durée de suivi de l'essai SARAH (durée médiane de suivi de 27,9 mois dans le groupe SIR-Spheres et de 28,1 mois dans le groupe sorafénib). A la fin de la durée de suivi de l'essai :

- 83% des décès ont été observés dans le groupe SIR-Spheres, 80% dans le groupe sorafénib ;
- 92% des patients ont progressé dans le groupe SIR-Spheres, 92,3% dans le groupe sorafénib ;

Les courbes de survie globale et de survie sans progression des deux bras de traitement (SIR-Spheres et sorafénib) de l'essai SARAH sont ajustées par des modèles paramétriques : les distributions exponentielle, de weibull, gompertz, log-logistique, log-normale et gamma généralisée sont testées.

L'ajustement des données individuelles de l'essai SARAH par des lois paramétriques est testée visuellement et à partir des critères AIC et BIC (valeurs les plus basses), mais aussi à partir des connaissances existantes sur les données de survie, ainsi qu'à partir d'avis d'experts.

Un modèle par morceaux a été testé en analyse de sensibilité : ce modèle prend en compte les données de Kaplan Meier jusqu'à la fin de la durée de suivi de l'essai SARAH puis est extrapolé par une fonction paramétrique au-delà de la durée de suivi de l'essai.



## Analyse de la HAS

### La durée de simulation

La durée de la simulation de 6 ans est cohérente avec l'évolution de la pathologie et l'horizon temporel choisi en analyse de référence.

### La durée des cycles

La durée des cycles est adaptée aux cycles de traitements modélisés.

### Les méthodes d'extrapolation

La méthode mise en œuvre pour extrapoler les données est clairement présentée et est conforme.

Un modèle par morceaux (données de KM pour la SG poolée des deux bras de traitement sur la durée de suivi de l'essai puis extrapolation par une fonction paramétrique au-delà) a été testé en analyse de sensibilité. Cette analyse permet de valider la qualité de l'ajustement réalisé sur les données de Kaplan Meier disponibles sur la durée de suivi de l'essai.

## 6.4.4 Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle

### *Sources de données pour estimer les courbes de survie*

La modélisation de la survie pour les bras de traitement SIR-Spheres et sorafénib repose sur les données de l'essai clinique SARAH. Les principales caractéristiques et principaux résultats de l'essai SARAH sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 5. Présentation de l'essai SARAH**

Méthodologie	
Population d'étude	Patients adultes atteints d'un CHC avancé ou un CHC intermédiaire inopérable, non éligible à des traitements curatifs ou en échec de TACE, avec ou sans thrombose portale, sans métastases extra-hépatiques.
Schéma expérimental	Essai contrôlé, randomisé, multicentrique, ouvert à promotion académique, réalisé en France : Traitement par SIRT utilisant des microsphères d'yttrium-90 en résine vs. Sorafénib.
Critère de jugement principal	- La survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès quel qu'en soit la cause
Critères de jugement secondaires	- La durée médiane de survie sans progression (SSP) - L'incidence de progression (tous sites confondus ou hépatiques) - Le taux de réponse objective (ORR) - Le taux de contrôle de la maladie (DCR) (RECIST v1.1) - Les événements indésirables notifiés sans limite de suivi (NCI CTCAE version 4.0) - La qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-HCC18) - La dosimétrie du traitement par SIRT (relation dose-réponse et dose-survie)
Méthodes d'analyse statistique du critère principal	- Méthode de Kaplan-Meier - Comparaison des taux de survie à 12 mois entre les deux groupes de traitement avec le test du log rank bilatéral (version de Mantel-Haenszel). Analyse stratifiée sur les facteurs de stratification de la randomisation ainsi que : score Child-Pugh, niveau médian d'alpha-foetoprotéine, d'albumine, de phosphatases alcalines et de bilirubine à l'inclusion - Modèle de régression de Cox

	Randomisation 1:1 par blocs aléatoires permutés, centralisée Critères de stratification à la randomisation : Envahissement vasculaire (absence vs présence), antécédents de traitement par TACE (oui vs non), indice de performance ECOG (score 0 ou 1), le centre.		
<b>Résultats</b>			
<i>Analyse finale</i>			
Caractéristiques des patients à l'inclusion (ITT)		<b>Groupe SIRT (n=237)</b>	<b>Groupe sorafénib (n=222)</b>
	Age moyen ( <i>années</i> )		
		65,8 ans	64,6 ans
	Hommes		
		212 (89,5%)	202 (91,0%)
	IMC ( <i>kg/m<sup>2</sup></i> )		
		27.1	27.4
	Cirrhose		
		211 (89,0%)	201 (90,5%)
	Etiologie du CHC (plusieurs étiologies possibles) (%)		
	- Alcoolique	147 (62,0)	124 (55,9)
	- Hépatite B-C	68 (28,7)	64 (28,9)
	- Autres	94 (39,7)	101 (46,5)
	Score ECOG, <i>n</i> (%)		
	0	145 (61,2)	139 (62,6%)
	1	92 (38,8)	83 (37,4%)
	Classe Child-Pugh, <i>n</i> (%)		
	A	196 (82,7%)	187 (84,2%)
	B7	39 (16,5%)	35 (15,8%)
	Score BCLC, <i>n</i> (%)		
	A	9 (3,8%)	12 (5,4%)
	B	66 (27,8%)	61 (27,5%)
	C	162 (68,4%)	149 (67,1%)
	En échec de TACE		
		106 (44,7)	94 (42,3)
	Envahissement tumoral		
	Médian, % [Q1-Q3]	18,0 [6,0-30,0]	18,0 [5,0-33,0]
	➤ 25%	80 (33,8)	76 (34,2)
	Atteinte hépatique		
	- Uni-lobaire	187 (78,9%)	187 (84,2%)
	- Bi-lobaire	50 (21,1%)	35 (15,8%)
	Invasion vasculaire macroscopique		
	149 (62,9%)	128 (57,7%)	
Perméabilité portale tronculaire			
- Occlusion complète	18/48 (37,5%)	18/38 (47,4%)	
- Thrombose partielle	30/48 (62,5%)	20/38 (52,6%)	
Dosages sanguins			
Bilirubine, mg/dL	1,1±0.6	1,1±0.6	

	Groupe SIRT (n=184)	Groupe Sorafénib (n=216)	
Exposition au traitement	Nombre de traitement par patient	NA	
	- 1 : <i>Traitement uni-lobaire</i>	115 (63%)	NA
	- 2 : <i>Traitement séquentiel contro-latéral</i>	41 (22%)	NA
	- 2 : <i>Traitement répétés</i>	17 (9%)	NA
	- 3 : <i>Traitement séquentiel</i>	9 (5%)	NA
	- 3 : <i>Traitement répété</i>	2 (1%)	NA
	Durée de traitement médian, mois [Q1-Q3]	NA	2.8 [1,0 –5.8]
	Patients nécessitant l'arrêt du traitement avant progression	NA	49 (37%)
	Patients (ITT) traités par le traitement correspondant à la randomisation (SIR-Spheres ou sorafénib)	77,6% (184/237)	92.8% (206/222)
	Patients (ITT) recevant un traitement un différent de la randomisation	22,0% (26/237)	7.2%(16/222)
	DONT		
	Patients (ITT) recevant un traitement par sorafénib après évaluation (groupe SIRT)	11,0% (26/237)	NA
	Patients (ITT) ne recevant pas de traitement actif après évaluation	6,8% (16/237)	2.7% (6/222)
	Patients exclus avant leur évaluation (SIRT)	4,6% (11/237)	NA
Résultat sur la SG (ITT) <i>Analyse finale</i>		Groupe SIRT (n=237)	Groupe Sorafénib (n=222)
	Médiane de suivi [IC95%]	27,9 [21,9 ; 33.6]	28,1 [20,00 ; 35.3]
	Durée médiane de SG (%)	8,0 [6,7 ; 9,9]	9,9 [8,7 ; 11,4]
	HR de SG [IC95%]	1,15 [0,94-1,41] p =0,18	
	Patients décédés (%)	196 (83%)	177 (80%)
Résultat sur la SSP (ITT) <i>Analyse finale</i>		Groupe SIRT (n=237)	Groupe Sorafénib (n=222)
	Patients décédés (%)	169 (28,3%)	237 (39,4%)
	HR de SSP [IC95%]	1,03 [0,85-1,25] P=0,76	
	Médiane de SSP [IC95%]	4,1 [3,8-4,6]	3,7 [3,3-5,4]

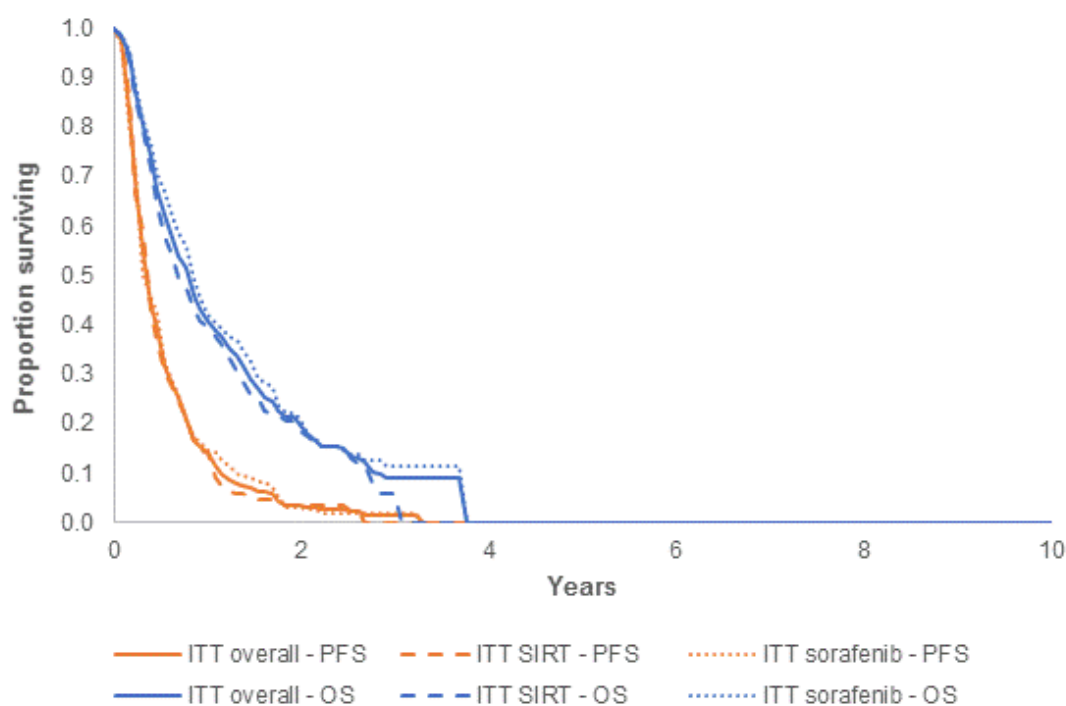
### Estimation des courbes de survie

La proportion de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, est estimée à partir des aires sous les courbes de SSP et de SG issus de l'essai clinique SARAH :

- La proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSP) ;
- La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe de survie sans progression (SG – SSP) ;
- La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale (1 – SG).

Les résultats de survie globale et de survie sans progression observés dans l'analyse en ITT sont pris en compte pour l'analyse de référence.

**Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier pour la SG et la SSP, Analyse ITT de l'essai SARAH (Source : dossier industriel, mai 2018)**



### Données introduites dans le modèle

Compte tenu de l'absence de différence statistiquement significative entre les groupes SIR-Spheres et sorafénib sur la survie globale et sur la survie sans progression, des courbes combinant les résultats des deux groupes de traitement sont introduites dans le modèle pour la SG et la SSP.

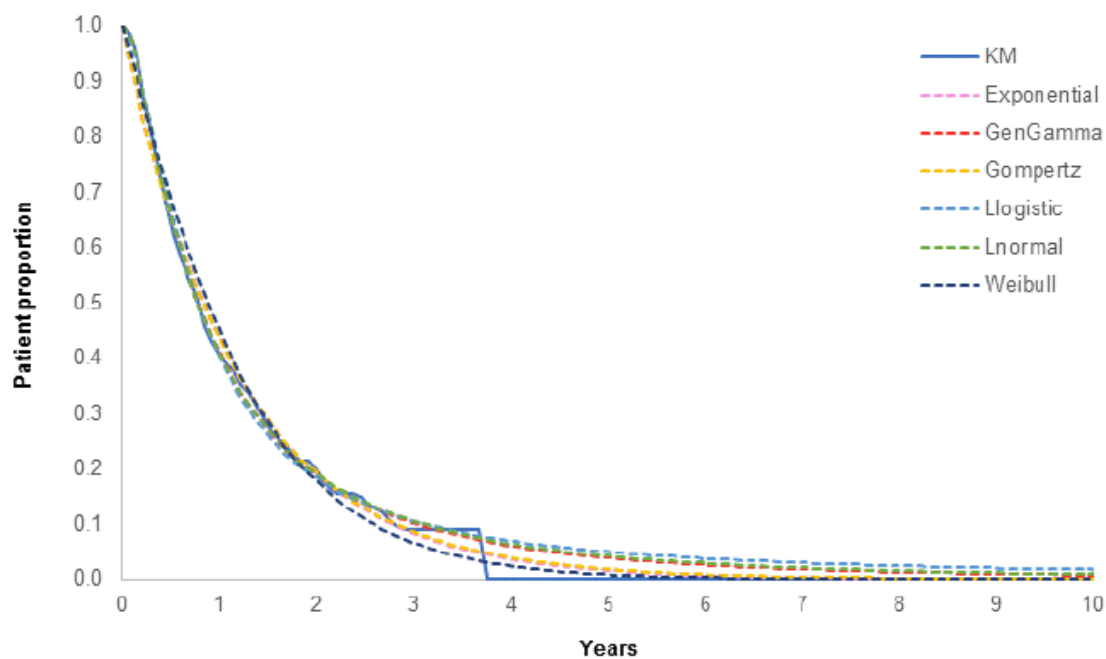
La sélection des fonctions paramétriques pour ajuster et extrapoler les données globales de SG et SSP issues de l'essai SARAH repose sur les critères statistiques d'adéquation AIC et BIC, confirmés par l'étude visuelle des courbes de survie et la plausibilité clinique des résultats s'appuyant sur les avis d'experts.

Parmi les 6 fonctions paramétriques d'ajustement testées (Weibull, log-normale, log-logistique, exponentielle, gamma généralisée, Gompertz) :

- la loi exponentielle a été retenue pour ajuster et extrapoler la courbe de survie globale poolée des deux bras de traitement.

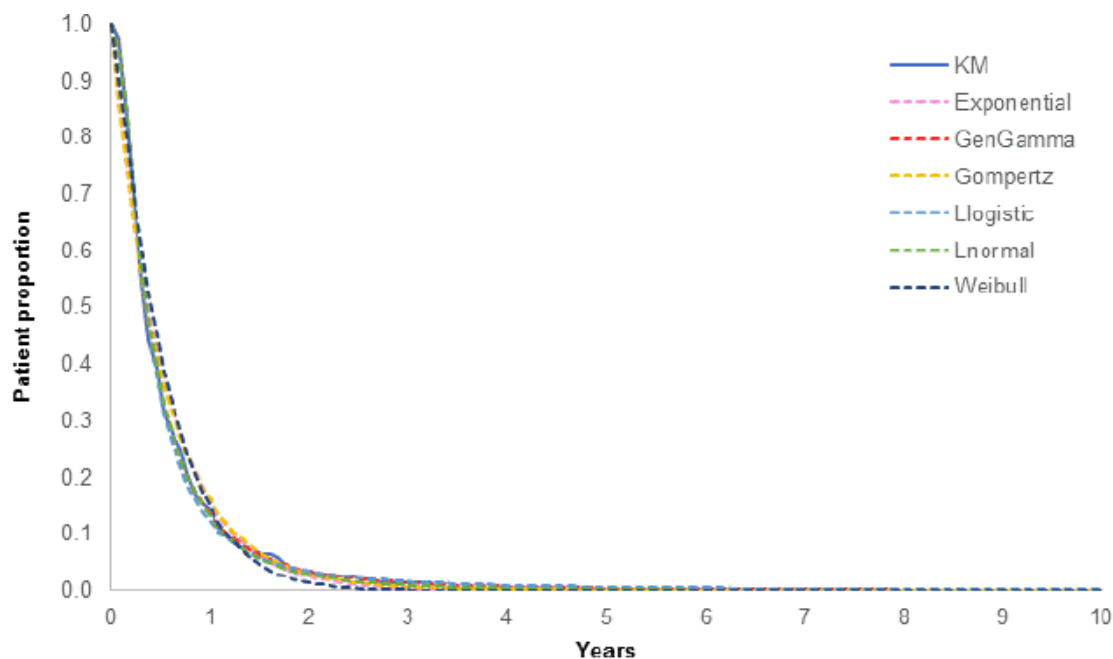
La fonction de Weibull a été testée en analyse de sensibilité mais n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente car amenant à des taux de survie trop élevés.

**Figure 3. Ajustement et extrapolation de la SG poolée des deux bras de traitement à partir des données individuelles de l'essai SARAH, Analyse ITT (Source : rapport technique, mai 2018)**



- la loi de Weibull a été retenue pour ajuster et extrapoler la courbe de survie sans progression poolée des deux bras de traitement.

**Figure 4. Ajustement et extrapolation de la SSP poolée des deux bras de traitement à partir des données individuelles de l'essai SARAH, Analyse ITT (Source : rapport technique, mai 2018)**



Les données de survie globale et sans progression reflètent l'efficacité des traitements prenant en compte les proportions de patients sous traitement et les durées de traitement.

Pour rappel dans l'essai SARA, les proportions de patients sous traitement et les durées de traitement sont les suivantes.

**Tableau 6. Proportion de patients sous traitement en fonction du bras de traitement et durée de traitement**

	Bras SIR-Spheres	Bras sorafénib
Traitement reçu	77,6% (184/237) reçoivent SIR-Spheres 11% (26/237) reçoivent sorafénib 11,4% (27/237) reçoivent des traitements symptomatiques	92,8% (206/222) reçoivent sorafénib 7,8% reçoivent des traitements symptomatiques
Durée de traitement sous sorafénib		37% arrêtent leur traitement avant progression 52,8% le poursuivent après progression
% patients traités par SIR-Spheres recevant plus d'une évaluation pré-traitement	40,93%	-
% patients traités par SIR-Spheres recevant 2 traitements et plus	37,5%	-

#### Analyses sur des sous-populations

- Analyse sur la population per protocole

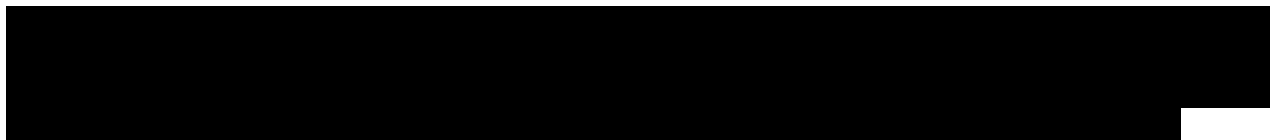
Les auteurs justifient la réalisation de cette analyse par le fait que 22% du groupe SIR-Spheres et 7% du groupe Sorafénib n'ont pas reçu le traitement correspondant à la randomisation. Dans la population per protocole, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement sur la survie globale (durée médiane de survie globale de 9,9 mois dans les deux groupes). Afin de prendre en compte les différences significatives sur la SG et la SSP observées dans l'essai SIRveNIB, les courbes de survie ont été distinguées entre les deux bras de traitement.

Les courbes de survie ont été ajustées et extrapolées de la façon suivante :

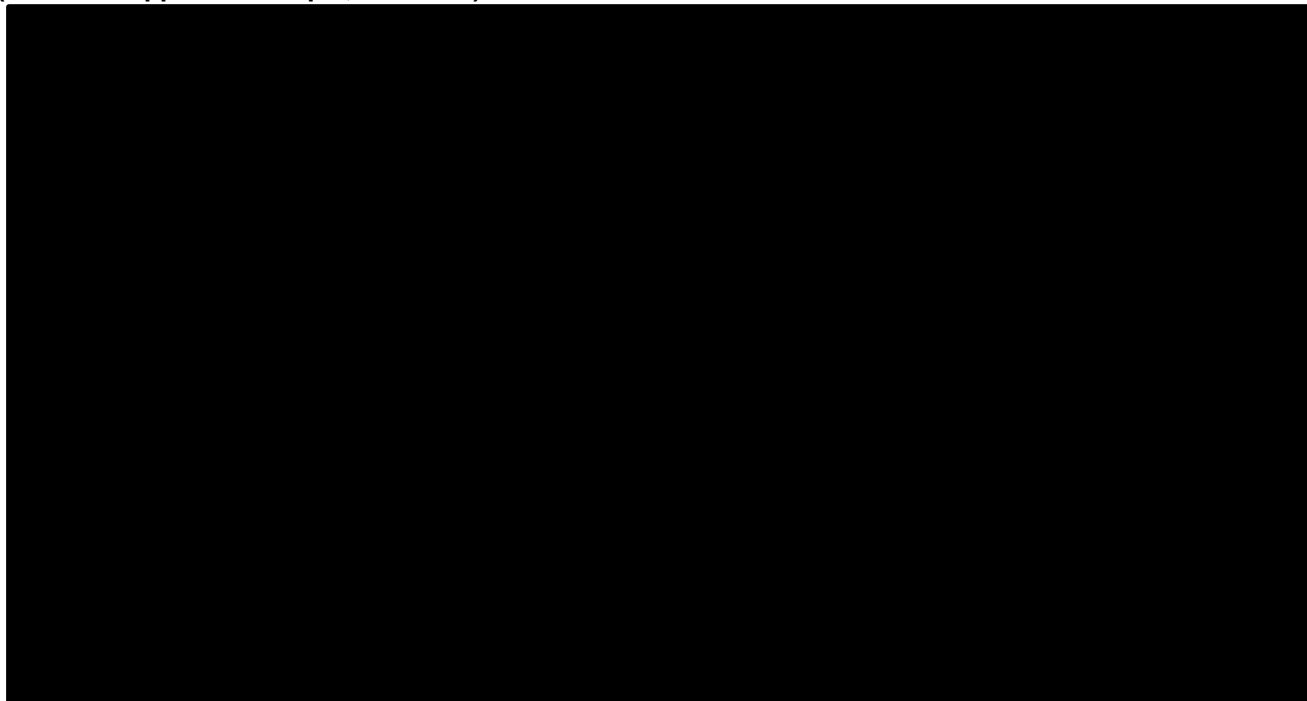
- les courbes de SG de SIR-Spheres et Sorafénib sont toutes les deux ajustées et extrapolées par une loi exponentielle ;
- les courbes de SSP de SIR-Spheres et Sorafénib sont toutes les deux ajustées et extrapolées par une loi de Weibull.

- Analyse en fonction de la dosimétrie de SIR-Spheres.

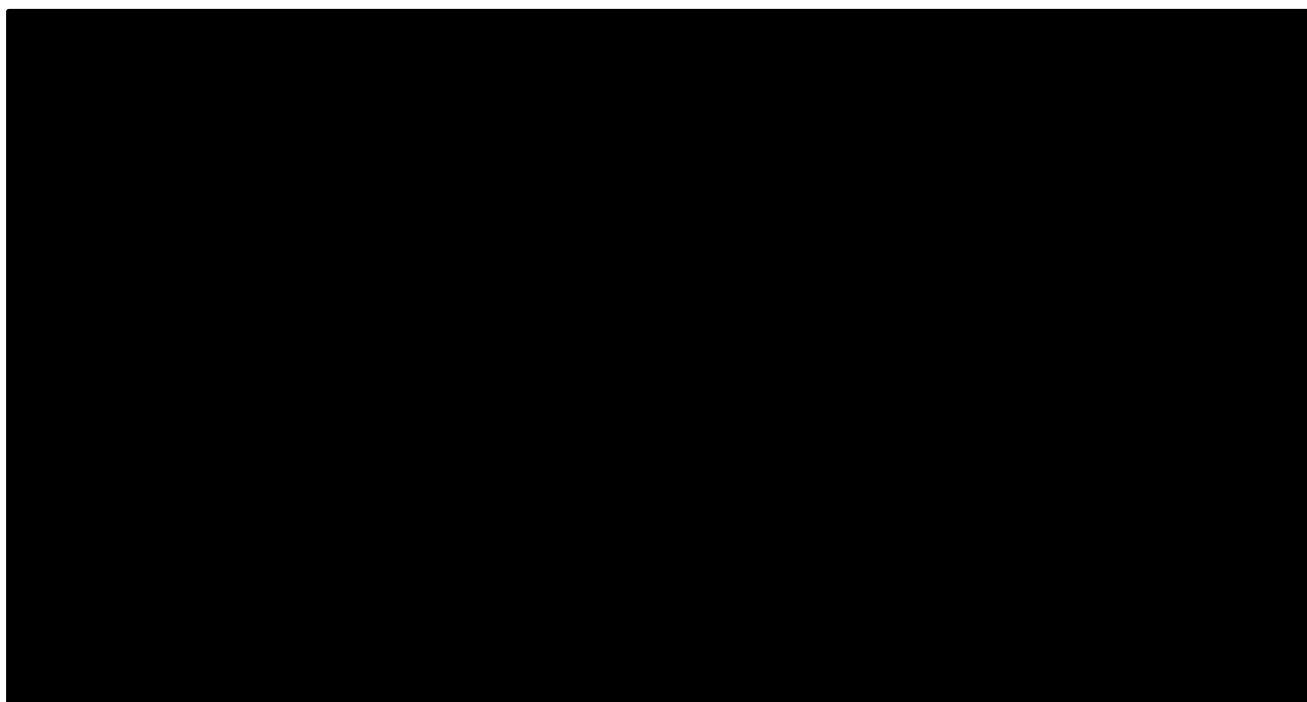
Les auteurs justifient la réalisation de cette analyse en raison d'une relation démontrée entre la dose absorbée à la tumeur lors du traitement par SIR-Spheres et la survie globale : une dose absorbée à la tumeur de plus de 100 Gy optimiserait l'effet du traitement par SIR-Spheres.



**Figure 5. Ajustement et extrapolation de la SG pour le sous-groupe SIR-Spheres >100Gy et sorafénib (Source : rapport technique, mai 2018)**



**Figure 6. Ajustement et extrapolation de la SSP pour le sous-groupe SIR-Spheres >100Gy et sorafénib (Source : rapport technique, mai 2018)**



### Analyse de la HAS

La méthodologie pour estimer les proportions de patients dans les états de santé du modèle n'est méthodologiquement pas conforme.

Le choix de pooler les courbes de survie pour les deux traitements, compte tenu d'une absence de différence significative sur la survie globale et la survie sans progression entre les deux groupes de traitement, n'est méthodologiquement pas conforme. L'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les traitements n'est pas démontrée ; aucun élément ne permet d'affirmer que la stratégie SIRT ne soit pas inférieure au sorafénib et l'essai de supériorité SARAH n'est pas concluant ; il ne dispose par ailleurs pas d'une puissance suffisante pour pouvoir démontrer une différence statistiquement significative. Les courbes de Kaplan Meier observée dans l'essai SARAH aurait dû être prise en compte et leur variabilité intégrée dans l'analyse de sensibilité.

La démarche adoptée en analyse de référence en prenant en compte les données de survie obtenues sur la population ITT est adaptée et permet d'évaluer l'efficience de la stratégie SIRT (évaluation pré-traitement + SIR-Spheres) dans la population d'analyse. En revanche, les données utilisées et le design de l'essai SARAH ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et par conséquent l'efficience du traitement SIR-Spheres. Après l'évaluation pré-traitement, 78% des patients du bras SIRT reçoivent le traitement SIR-Spheres, 11% reçoivent du sorafénib et 11% reçoivent des traitements symptomatiques adaptés.

Les analyses de sensibilité sur l'ajustement et l'extrapolation des courbes de survie démontrent la qualité de l'ajustement des courbes de Kaplan Meier de SSP et SG.

Une analyse de sensibilité en scénario testant l'utilisation des courbes de Kaplan Meier poolée de SIR-Spheres et sorafénib sur la SG jusqu'à la fin de la durée de l'essai puis une extrapolation par une fonction exponentielle au-delà montre des résultats quasi similaires de ceux de l'analyse de référence avec un ajustement par une fonction exponentielle pour la SG.

Les analyses sur les populations per protocole manquent de clarté et amènent à rompre la randomisation. Les données de survie intégrées dans le modèle pour mener cette analyse ne sont pas clairement présentées ; les auteurs indiquent que l'analyse per protocole repose sur les données de l'essai SARAH mais que les différences observées dans l'essai SIRveNIB sur la SG et la SSP sont prises en compte. Par conséquent, les résultats relatifs à ces analyses ne seront pas pris en compte, même à titre exploratoire.

L'analyse portant sur la place revendiquée de SIR-Spheres dans la stratégie thérapeutique par l'optimisation de la dose absorbée à la tumeur (dose  $\geq 100$ Gy) lors du traitement par SIR-Spheres est considérée comme une analyse exploratoire (sous-groupes non pré-spécifiés dans le protocole de l'essai SARAH et faibles effectifs).



## 6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

### ► Estimation des fréquences d'événements indésirables

#### *Etat de santé « pré-progression »*

Tous les EI de grade 1 à 4 liés aux traitements sont retenus en analyse de référence et modélisés en termes de coûts. En analyse de sensibilité, les auteurs testent la prise en compte uniquement des EI de grade 3 et 4.

Les EI de grade 5 ne sont pas pris en compte afin de ne pas faire double compte avec les coûts de fin de vie, pris en compte par ailleurs.

Les fréquences de survenues proviennent de l'essai SARAH pour les deux bras de traitement et portent sur l'analyse ITT. Les EI sont intégrés dans le modèle en fonction de leur incidence individuelle, ce qui permet de prendre en compte les récurrences possibles d'EI pour un même patient.

**Tableau 7 : Pourcentages d'événements indésirables liés aux traitements, observés dans l'essai SARAH (Source : rapport technique, mai 2018)**

El liés aux traitements	Bras SIR-Spheres	Bras sorafénib
% patients ayant eu au moins un EI de tout grade	76,5% (173/226)	94% (203/216)
Nb événements de tout grade	1 297	2 837
% patients ayant eu au moins un EI de grade 3 et 4	40,7% (92/226)	63% (136/216)
Nb événements de grade 3 et 4	230	411

Les EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai SARAH et intégrés dans le modèle sont présentés dans le tableau suivant. En l'absence de données sur la date d'occurrence des EI, les auteurs appliquent tous les EI sur le premier cycle du modèle.

Les EI ont un impact uniquement sur les coûts ; aucune désutilité n'est appliquée afin d'éviter un double comptage puisque la qualité de vie est mesurée sur la même source (essai SARAH) et est censée capter la désutilité associée aux événements indésirables.

Tableau 8. Fréquences de survenue des événements indésirables de grade 1 à 4 par bras de traitement (Source : rapport technique, mai 2018)

El liés au traitement – population « safety » N patients (% patients) [n événements]	SIRT (n=226)			Sorafénib (n=216)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
<b>Troubles généraux</b>						
- Infection	6 (3%) [6]	2 (1%) [2]	0 [0]	16 (7%) [29]	8 (4%) [16]	0 [0]
- Fièvre	13 (6%) [15]	0 [0]	0 [0]	17 (8%) [24]	3 (1%) [4]	0 [0]
- Fatigue	81 (36%) [108]	20 (9%) [20]	0 [0]	123 (57%) [223]	41 (19%) [45]	0 [0]
- Perte de poids	14 (6%) [16]	0 [0]	0 [0]	40 (19%) [57]	6 (3%) [6]	0 [0]
<b>Troubles dermatologiques</b>						
- Alopécie	0 [0]	0 [0]	0 [0]	35 (16%) [36]	0 [0]	0 [0]
- Syndrome main-pied	0 [0]	1 (<1%) [1]	0 [0]	37 (17%) [65]	12 (6%) [13]	0 [0]
- Rash ou desquamation	2 (1%) [3]	1 (<1%) [1]	0 [0]	20 (9%) [21]	0 [0]	0 [0]
- Prurit	7 (3%) [7]	1 (<1%) [1]	0 [0]	18 (8%) [19]	1 (<1%) [1]	0 [0]
- Peau sèche	2 (1%) [2]	0 [0]	0 [0]	40 (19%) [58]	3 (1%) [3]	0 [0]
- Autre	4 (2%) [4]	0 [0]	0 [0]	48 (22%) [71]	6 (3%) [6]	0 [0]
<b>Troubles gastrointestinaux</b>						
- Anorexie	24 (11%) [27]	7 (3%) [7]	0 [0]	66 (31%) [121]	10 (5%) [11]	0 [0]
- Diarrhée	26 (12%) [34]	3 (1%) [3]	0 [0]	137 (63%) [279]	30 (14%) [37]	0 [0]
- Nausée ou vomissement	25 (11%) [39]	1 (<1%) [1]	0 [0]	47 (22%) [83]	5 (2%) [5]	0 [0]
- Douleurs abdominales	43 (19%) [59]	6 (3%) [6]	0 [0]	57 (26%) [97]	13 (6%) [15]	0 [0]
- Ulcération gastro-intestinale	2 (1%) [2]	3 (1%) [5]	0 [0]	0 [0]	1 (<1%) [1]	0 [0]
- Hémorragie gastro-intestinale	1 (<1%) [1]	5 (2%) [7]	0 [0]	6 (3%) [7]	7 (3%) [9]	0 [0]
<b>Troubles hépatiques</b>						
- Ascites	19 (8%) [24]	9 (4%) [13]	1 (<1%) [1]	15 (7%) [20]	9 (4%) [10]	0 [0]
- Insuffisance hépatique	28 (12%) [47]	16 (7%) [17]	2 (1%) [2]	30 (14%) [66]	27 (13%) [34]	0 [0]
- Hépatite radio induite	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
<b>Troubles respiratoires</b>						
- Pneumopathie radio induite	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
<b>Troubles vasculaires</b>						
- Hypertension	6 (3%) [7]	0 [0]	0 [0]	28 (13%) [48]	5 (2%) [5]	0 [0]
- Insuffisance cardiaque congestive	25 (11%) [29]	2 (1%) [2]	0 [0]	24 (11%) [32]	11 (5%) [13]	0 [0]
- Hémorragie non gastro-intestinale	5 (2%) [5]	0 [0]	1 (<1%) [1]	19 (9%) [27]	2 (1%) [2]	0 [0]
- Embolie pulmonaire	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 (<1%) [1]	0 [0]	0 [0]
<b>Anomalies biologiques</b>						
- Hyperbilirubinémie	25 (11%) [48]	7 (3%) [7]	1 (<1%) [1]	21 (10%) [36]	9 (4%) [12]	0 [0]
- Autres anomalies hépatiques	53 (23%) [232]	19 (8%) [22]	1 (<1%) [1]	46 (21%) [189]	16 (7%) [28]	0 [0]
- Anomalies hématologiques	41 (18%) [162]	22 (10%) [32]	1 (<1%) [1]	53 (25%) [240]	28 (13%) [55]	1 (<1%) [2]
- Dysfonction rénale (créatinine élevée)	23 (10%) [59]	2 (1%) [2]	0 [0]	32 (15%) [67]	8 (4%) [9]	1 (<1%) [1]
- Hyponatrémie	11 (5%) [18]	2 (1%) [5]	0 [0]	21 (10%) [35]	4 (2%) [6]	0 [0]

*Etat de santé « post-progression »*

Aucun EI liés aux traitements ultérieurs n'est modélisé, que ce soit en termes de désutilité ou de coûts. L'effet des traitements en termes de désutilités est censé être capté par la valeur d'utilité appliquée à chaque bras de traitement et à chaque stade de progression.

Une analyse de sensibilité prenant en compte les coûts des EI associés au sorafénib reçu en post-progression dans le bras SIR-Spheres a été réalisée.

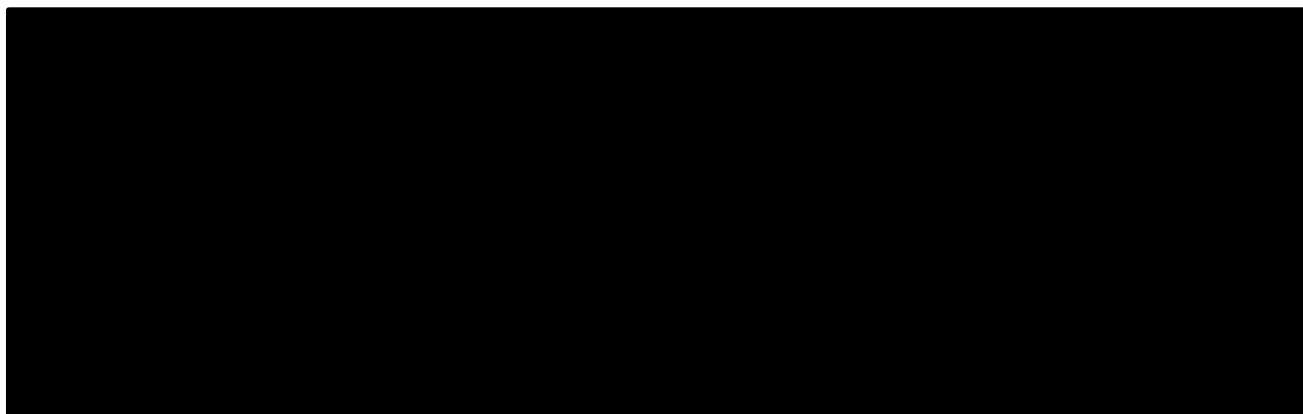
► **Estimation des arrêts de traitement**

Dans le cadre de l'analyse de référence, aucune règle spécifique d'arrêt de traitement n'est modélisée. La durée de traitement par sorafénib est modélisée à partir des données de l'essai SARAH, à la fois pour les patients du groupe sorafénib, et pour les patients du groupe SIR-Spheres prenant finalement du sorafénib après l'évaluation pré-traitement.

Les arrêts de traitement sont donc pris en compte par l'application de la durée de traitement observée dans l'essai SARAH.

Les durées de traitement sous sorafénib sont intégrées dans le modèle en ajustant et extrapolant les données observés de durée de traitement dans l'essai SARAH dans les deux bras de traitements par une fonction paramétrique. Six lois paramétriques ont été testées ; la loi exponentielle a été retenue pour ajuster et extrapoler la courbe de durée de traitement.

**Figure 7. Ajustement et extrapolation de la durée de traitement sous sorafénib, bras de traitement sorafénib (Source : rapport technique, mai 2018)**



► **Estimation des traitements pris dans l'état post-progression**

Les traitements pris dans l'état post progression proviennent de l'essai SARAH.

Les traitements post-progression ont uniquement un impact en termes de coût. Aucune désutilité ou événement indésirable associés aux traitements sont pris en compte.

Les traitements pris en compte dans le modèle sont les suivants :

- Des traitements curatifs : les réductions supplémentaires de la charge tumorale suite au traitement par SIR-Spheres par rapport au sorafénib ont permis à une proportion supplémentaire de patients initialement inéligibles à des traitements curatifs d'y devenir éligibles.
- Des traitements systémiques per os ;
- Des traitements systémiques par voie intraveineuse.

**Tableau 9. Répartition des traitements curatifs en post-progression (source : rapport technique, mai 2018)**

Traitements secondaires après progression	SIRT (n=237)	Sorafénib (n=222)
Traitements ciblés du foie ou potentiellement curatifs		

Radiothérapie externe du foie	0,84%	0,90%
Chimio-embolisation trans-artérielle	4,22%	4,50%
Ablation par radiofréquence	3,80%	1,35%
Résection chirurgicale	2,11%	0,00%
Transplantation hépatique	0,84%	0,45%
SIR-Spheres	0,00%	1,80%
<b>Traitement systémique per os</b>		
Sorafénib	21,94%	0,00%
Régorafénib	0,42%	2,25%
Everolimus	0,00%	0,90%
Capécitabine	0,00%	0,90%
<b>Traitement systémique IV</b>		
Gemcitabine + oxaliplatine	0,00%	3,15%
Doxorubicine	0,00%	2,25%
Autres	0,00%	2,25%

Les patients inéligibles aux traitements ciblés du foie, aux traitements curatifs ou aux traitements systémiques, reçoivent en pratique réelle un traitement symptomatique adapté. Cependant, compte tenu de l'absence de définition standardisée sur ces traitements et de l'absence de données dans l'essai SARAH, ces traitements symptomatiques ne sont pas intégrés dans le modèle en termes de coût. Les auteurs considèrent cette hypothèse comme conservatrice car 79% du groupe sorafénib ont reçu un traitement symptomatique adapté en post-progression versus 66% dans le groupe SIRT.

Des différences sont notées par les auteurs entre ce qui a été observé dans l'essai SARAH concernant les traitements pris en post-progression et la pratique réelle en France, avec notamment en pratique réelle des fréquences de recours aux traitements systémiques supérieures.

Les auteurs testent en analyse de sensibilité une répartition identique des traitements post-progressions entre les deux bras de traitement SIR-Spheres et sorafénib.

## Analyse HAS

### Événements indésirables

Les données d'efficacité et de tolérance intégrées dans le modèle provenant toutes de la même source (essai SARAH), la démarche de ne pas appliquer de désutilité aux événements intercurrents est cohérente, afin d'éviter un double comptage. Les désutilités sont censées être captées dans la mesure de la qualité de vie des patients dans chaque état de santé et selon le traitement pris.

La méthodologie adoptée pour estimer les fréquences de survenue des EI est conforme : prise en compte de la récurrence des EI, représentativité des EI avec prise en compte dans l'analyse de référence de tous les EI, excepté ceux de grade 5.

Le moment de survenue de l'événement étant inconnu, le choix d'appliquer une fréquence moyenne de survenue au 1<sup>er</sup> cycle du modèle est acceptable.

Aucun EI n'est pris en compte dans l'état post-progression ; les EI associés aux traitements pris dans l'état post-progression n'étant pas observés dans l'essai SARAH. L'analyse testant la prise en compte, en termes de coûts, d'EI liés au sorafénib reçu en post progression pour les patients du groupe SIR-Spheres

montre un impact important sur les résultats. La stratégie SIR-Spheres reste dominante mais la variation du bénéfice monétaire net est importante (-30,84%).

#### Arrêt de traitement

La durée de traitement par sorafénib est modélisée indépendamment de la progression du patient. L'analyse testant l'arrêt du traitement par sorafénib après progression de la maladie montre un impact important sur les résultats. La stratégie SIR-Spheres reste dominante mais la variation du bénéfice monétaire net est importante (-41,81%). Par ailleurs les analyses de sensibilité déterministes montrent que la durée du traitement sous sorafénib est un élément impactant les résultats.

#### Traitements post-progression

Les traitements symptomatiques adaptés ne sont pas pris en compte dans le modèle alors que ces traitements concernent une grande part des patients. Les auteurs considèrent cette hypothèse comme conservatrice car 79% du groupe sorafénib ont reçu un traitement symptomatique adapté en post-progression versus 66% dans le groupe SIRT. Cependant l'impact de ces coûts sur les résultats n'est pas connu et non quantifiable, notamment en pré-progression où la part de patients recevant ces traitements symptomatiques adaptés est plus importante dans le groupe SIRT (11%) que dans le groupe sorafénib (2,7%).

L'analyse testant l'hypothèse de traitements secondaires identiques en termes de coût entre les deux bras de traitement montre un impact important sur les résultats en faveur de la stratégie SIR-Spheres : le bénéfice monétaire net augmente de 57,11%.

## 6.4.6 Processus de validation

### *Validation interne du modèle*

Les tests suivants ont été réalisés : tests fonctionnels, tests de valeurs extrêmes, vérification des formules de calculs et des programmes de macro.

### *Validation externe des résultats du modèle*

Les auteurs se sont assurés que le risque de mortalité estimé par le modèle ne soit pas inférieur à celui de la population générale française.

Par ailleurs, les résultats du modèle en termes de durée médiane de survie globale et de survie sans progression ont été comparés aux valeurs observées dans l'essai SARAH et SIRveNIB.

Les valeurs simulées étaient légèrement supérieures à celles observées dans l'essai SARAH mais comprises entre celles observées dans l'essai SIRveNIB et de l'étude ENRY.

**Tableau 10. Résultats simulés par le modèle et comparaison avec les données observées dans les essais (Source : rapport technique après échange technique, octobre 2018)**

	Valeur simulée par le modèle	Valeur observée – Essai SARAH	Valeur observée – Essai SIRveNIB, intention de traiter		Valeur observée – Etude ENRY
	SIR-Spheres et sorafénib	SIR-Spheres et sorafénib	SIR-Spheres	Sorafénib	SIR-Spheres
<b>Durée médiane de SG, mois</b>	10,1	9,4	8,8	10,0	10,9
<b>Durée médiane de SSP, mois</b>	5,5	4,0	5,8	5,1	

Ces résultats sont également cohérents avec les données observées en France et publiées en France ainsi que les études épidémiologiques:

- Hollebecque et al, 120 patients traités par sorafénib entre 2007 et 2009 : durée médiane de SG de 11,1 mois ([9,5-13,3]), durée médiane de SSP de 6,3 mois ([5-9,3]).
- Costantin et al, 68 patients traités par sorafénib entre 2008 et 2013 : durée médiane de SG de 12,9 mois ([7,9-17,9]).
- Goutté et al, analyse des bases de données médico-administratives entre 2009 et 2012 : durée médiane de survie globale de 9,4 mois ([9,2-9,8]).

### Analyse HAS

La comparaison des données de survie globale et sans progression modélisées par rapport à celles observées dans l'essai SARAH ou SIRveNIB ou dans les données publiées en France montre une bonne adéquation du modèle, sur l'horizon temporel, malgré une légère sur-estimation par le modèle.

## 6.5 Mesure et valorisation des états de santé

### 6.5.1 Méthode et données

#### Source de données

Les données de qualité de vie ont été recueillies dans l'essai SARAH à partir du questionnaire spécifique QLQ-C30. Le questionnaire était soumis à l'inclusion, à la visite de suivi à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du suivi. Ce questionnaire est constitué de 30 questions dont les deux dernières sont des questions générales.

Les taux de remplissage des questionnaires au cours des temps de suivi sont présentés dans les tableaux ci-dessous pour SIR-Spheres et sorafénib. Les taux de remplissage sont relativement proches entre les deux bras avec 48% et 45,8% de taux de réponse à 2 ans de suivi. Dans l'état post-progression, les taux de remplissage des questionnaires de qualité de vie étaient de l'ordre de 50% dans les deux bras jusqu'à 2 ans de suivi.

Tableau 11. Taux de réponse aux questionnaires QLQ-C30 pour le bras SIR-Spheres (Source : dossier industriel post échange technique, octobre 2018)

Visite	Temps depuis random. (jours)	Population ITT			Patients post-progression		
		Questionnaires	Patients suivis	Taux de réponse	Questionnaires	Patients suivis et post-progression	Taux de réponse
INCL							
V1							
V3							
V6							
V9							
V12							
V15							
V18							
V21							
V24							
V27							
V30							
V33							
V36							

**Tableau 12. Taux de réponse aux questionnaires QLQ-C30 pour le bras sorafénib (Source : dossier industriel post échange technique, octobre 2018)**

Visite	Temps depuis random. (jours)	Population ITT			Patients post-progression		
		Questionnaires	Patients suivis	Taux de réponse	Questionnaires	Patients suivis et post-progression	Taux de réponse
INCL							
V1							
V3							
V6							
V9							
V12							
V15							
V18							
V21							
V24							
V27							
V30							
V33							
V39							

*Méthode d'estimation des scores d'utilité*

Les résultats des questionnaires QLQ-C30 ont été transformés vers le questionnaire EQ-5D à partir de l'algorithme de Longworth et al.. Cet algorithme a fait l'objet d'une validation (publication de Doble et al) et ne porte que sur les 28 premières questions du questionnaire QLQ-C30, évitant ainsi de traiter les non réponses des deux dernières questions. Par ailleurs, cet algorithme permet d'estimer des probabilités de réponses au questionnaire EQ-5D plutôt qu'un score global.

Les réponses obtenus par transformation dans le questionnaire EQ-5D sont ensuite valorisées par la matrice de correspondance de Chevalier et al afin d'obtenir des valeurs d'utilité pondérées par les préférences françaises.

Un modèle multivarié mixte à effets aléatoires a été utilisé afin de tenir compte du score d'utilité à l'inclusion de chaque patient et de l'effet de variables prédictives sur le score d'utilité.

Les variables significatives et prises en compte dans le modèle de régression pour estimer l'utilité par état de santé sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 13. Résultats du modèle de régression linéaire à effets aléatoires (source : rapport technique, mai 2018)**

AIC	BIC	logLik			
-624.1382	-577,5588	321,0691			
Variable prédictive	Effet	Erreur std.	DL	Valeur de t	Valeur de p
Interception	0,173	0,036	957	4,81	0
Utilité à l'inclusion	0,814	0,040	343	20,41	0
Pré-progression, 25-99 jours après randomisation	-0,107	0,014	957	-7,40	0
Pré-progression, 100+ jours après randomisation	-0,085	0,016	957	-5,50	0
Post-progression	-0,145	0,013	957	-10,94	0
Score ECOG 1-2	-0,057	0,017	343	-3,39	0,001
Traitement par sorafénib	-0,023	0,016	343	-1,45	0,149



Les valeurs d'utilité intégrées dans le modèle pour chaque état de santé sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 14. Score d'utilité appliqués en analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018)**

Etat de santé	Valeur d'utilité	
	SIR-Spheres	Sorafénib
Pré-progression – 0-24 jours après randomisation	0,741	0,721
Pré-progression – 25-99 jours après randomisation	0,634	0,614
Pré-progression – +100 jours après randomisation	0,655	0,635
Post-progression	0,598	0,576

### Analyse HAS

La méthode pour estimer les scores d'utilité est clairement présentée et est conforme.

Les taux de remplissage des questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 paraissent faibles dans le groupe SIR-Spheres à l'inclusion et à la 1<sup>ère</sup> visite : 78,9% et 65,4% versus 90,5% et 75,8% dans le groupe sorafénib. Ce point n'est pas abordé par les auteurs.

Un score d'utilité post-progression différent entre les deux bras de traitement est appliqué en analyse de référence. Ce choix est argumenté par les auteurs : les scores d'utilité différents en post-progression entre SIR-Spheres et sorafénib peut s'expliquer par les différences dans les traitements post-progression pris par les patients, notamment la fréquence plus élevée du recours aux traitements curatifs dans le groupe SIR-Spheres. Par ailleurs, l'estimation de ces scores d'utilité repose sur des taux de remplissage autour de 50% dans les deux bras de traitement et proches des taux de remplissage de la population totale.

Une analyse de sensibilité testant un score d'utilité identique entre les deux bras de traitement en post-progression montre un impact limité sur les résultats. La stratégie SIR-Spheres reste dominante avec une diminution de 17,12% du bénéfice monétaire net par rapport à l'analyse de référence.

### 6.5.2 Résultats de santé

Les résultats de santé en termes d'année de vies et de QALYs sont reportés dans le tableau ci-dessous pour l'analyse de référence.

Il n'existe pas de différence entre les deux traitements sur le nombre d'année de vies gagnée étant données les hypothèses sur la survie identique des patients peu importe le traitement reçu.

Les patients traités par SIR-Spheres bénéficient d'un nombre de QALY très proches de ceux traités par sorafénib : 0,728 versus 0,705.

Les gains de santé pour les patients traités par SIR-Spheres et sorafénib surviennent de façon équilibrée avant ou après la progression de la maladie.



**Tableau 15. Résultats de santé actualisés du modèle pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018).**

	SIR-Spheres	Sorafénib
<b>Survie ajustée par la qualité de vie totale (QALY)</b>	<b>0,728</b>	<b>0,705</b>
QALY sans progression	0,352	0,341
QALY post-progression	0,377	0,364
<b>Survie totale (années)</b>	<b>1,169</b>	<b>1,169</b>
Survie sans progression	0,537	0,537
Survie post-progression	0,632	0,632

## 6.6 Mesure et valorisation des coûts

### 6.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts directs (médicaux et non médicaux) sont pris en compte dans le modèle. Ils ont été actualisés en euros 2017 et correspondaient aux postes de coûts suivants :

- Coûts liés aux traitements (acquisition, administration) ;
- Coûts de suivi des patients ;
- Coûts liés aux évènements indésirables liés aux traitements ;
- Coûts des traitements secondaires ;
- Coût liés au transport ;
- Coût de fin de vie.

### 6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

#### *Source de données*

Les sources de données pour identifier les ressources consommées et les mesurer provenaient :

- de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH ;
- d'avis d'experts ;
- de données individuelles de l'essai SARAH ;
- et de la littérature.

L'étude de micro-costing de l'essai SARAH contenait des informations sur l'identification des ressources et la mesure des ressources consommées au cours de l'administration de la stratégie SIRT. Ces informations ont été collectées sur un nombre restreint de procédures (3 procédures de pré-traitement et 5 procédures par SIR-Spheres). Cette source de données n'a pas été retenue pour mesurer l'ensemble des ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT (pré-traitement et traitement) en raison d'un écart trop important entre la pratique courante et l'essai SARAH. Les arguments avancés pour justifier de cet écart étaient, principalement, les suivants :

- Le traitement séquentiel systémique des patients présentant un envahissement hépatique bi-lobaire n'est pas réalisé en pratique courante et serait une spécificité de l'essai SARAH ;
- Depuis l'essai SARAH, il y a eu des évolutions technologiques de la technique SIRT ayant permis, selon les auteurs, d'avoir une approche de traitement des patients nettement plus sélectives que dans l'essai SARAH ;
- Dans la pratique courante, la disponibilité de l'imagerie par TEMP/TDM et la disponibilité de l'imagerie volumétrique par faisceau conique ont permis un affinage dans le repérage des tumeurs hépatiques et dans la visualisation en temps réel du réseau artériel.

Le tableau ci-dessous résume les principales sources de données retenues en analyse de référence et de scénario pour identifier les ressources consommées (IDR), les mesurer (MRC) et les valoriser (VAL), par poste de coûts.

**Tableau 16 : Principales sources des données de coûts par poste (source : échange technique octobre 2018)**

Poste de coûts	Analyse de référence	Analyse de scénario : ressources consommées dans l'essai SARAH
Coûts du traitement par SIR-Spheres	IDR : étude de micro-costing de SARAH	IDR : étude de micro-costing de SARAH
	MRC : pratique clinique courante et étude de micro-costing	MRC : étude de micro-costing et données individuelles de SARAH
	VAL : étude de micro-costing de SARAH, ENC 2015, ATIH	VAL : étude de micro-costing de SARAH, ENC 2015, ATIH
Coûts du traitement par sorafénib	IDR : pratique clinique courante	IDR : pratique clinique courante
	MRC : données individuelles de SARAH	MRC : données individuelles de SARAH
	VAL : Medic'AM 2017	VAL : Medic'AM 2017
Coûts de suivi	IDR : pratique clinique courante	IDR : pratique clinique courante
	MRC : pratique clinique courante	MRC : pratique clinique courante
	VAL : CCAM et autres tarifs Ameli.fr	VAL : CCAM et autres tarifs Ameli.fr
Coûts des traitements secondaires	IDR : données individuelles de SARAH	IDR : données individuelles de SARAH
	MRC : réadmissions au cours de SARAH	MRC : réadmissions au cours de SARAH
	VAL : ENC 2015, Medic'AM 2017	VAL : ENC 2015, Medic'AM 2017
Coûts des événements indésirables	IDR : données individuelles de SARAH	IDR : données individuelles de SARAH
	MRC : réadmissions au cours de SARAH	MRC : réadmissions au cours de SARAH
	VAL : ENC 2015, autres tarifs Ameli.fr	VAL : ENC 2015, autres tarifs Ameli.fr
Coûts de transport	IDR : pratique clinique courante	IDR : pratique clinique courante
	MRC : données publiées	MRC : données publiées
	VAL : données publiées	VAL : données publiées
Coûts de fin de vie	IDR : données individuelles de SARAH	IDR : données individuelles de SARAH
	MRC : réadmissions au cours de SARAH	MRC : réadmissions au cours de SARAH
	VAL : ENC 2015	VAL : ENC 2015

En dehors des résultats publiés, l'industriel disposait des types de données ou résultats (non publiés) en provenance de l'essai SARAH :

**Tableau 17 : Principales sources de données non publiées tirées de l'essai SARAH**

Type de données	Forme	Contenu
Données individuelles de l'essai SARAH	base de données cliniques complète, intégralement monitorée des données individuelles par patient de l'essai	ensemble des données clinique de l'essai : caractéristiques à l'inclusion, résultats, événements indésirables, etc
Réadmission au cours de l'essai SARAH	compilation non-exhaustive, non monitorée, des bases de données locales du PMSI dans certains des établissements de santé participant à l'essai SARAH, rattachées à l'identifiant anonyme unique de chaque patient dans la base de données cliniques (ci-dessus)	informations sur des séjours observés pour ces patients au cours de l'essai : centre hospitalier de réadmission, codes et libellés de GHM, dates d'admission et de fin de séjour, durée de séjour générale et en service de réanimation
Etude de micro-costing de l'essai SARAH	résultats agrégés, sans base de données individuelles au niveau du patient ou de la procédure	Identification : données collectées par observation directe au cours de l'administration de SIR-Spheres au cours d'un ensemble restreint de procédures (3 procédures d'évaluation pré-traitement, 5 traitements)  Valorisation : comptabilité analytique de l'Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy

### Coût du traitement par Sir-Sphères

Les données disponibles dans l'étude de micro-costing de l'essai SARAH ont été utilisées pour identifier les ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT et pour la valorisation unitaires.

Les GHM liés au séjour hospitalier de l'évaluation pré-traitement et du traitement ont été identifiés dans l'étude de micro-costing de l'essai SARAH. En revanche, la durée de séjour et le temps passé en salle de radiologie interventionnelle provenaient de l'avis des experts pour les raisons évoquées précédemment (écart entre l'essai SARAH et la pratique courante).

**Tableau 18 : Estimation des ressources consommées par intervention propre à SIR-Spheres en analyse de référence (source : échange technique octobre 2018)**

Ressource	Évaluation pré-traitement	Traitement	Méthode d'estimation et source
<b>Séjour hospitalier</b>	GHM principal : 07M061	GHM principal : 07M061	Distribution des GHM observés dans l'essai SARAH – Étude de micro-costing
	Durée de séjour : 1,7 jours	Durée de séjour : 1,7 jours	Avis d'experts - Questionnaires de validation de la pratique clinique –
<b>Salle de radiologie interventionnelle</b>	1h15	1h05	Avis d'experts - Questionnaires de validation de la pratique clinique
<b>Personnels hospitaliers pour la réalisation des procédures</b>	1 radiologue MCU-PH 1 interne en radiologie 1 radio-pharmacien MCU-PH 1 manipulateur radio. 1 PCR Présents pendant toute la procédure	1 radiologue MCU-PH 1 interne en radiologie 1 radio-pharmacien MCU-PH 1 médecin nucléaire MCU-PH 1 manipulateur radio. 1 PCR Présents pendant toute la procédure	Observation directe – Étude de micro-costing de l'essai SARAH
<b>Personnels hospitaliers pour la planification du traitement (dosimétrie)</b>	1 radiologue MCU-PH 1 interne en radiologie 1 radio-pharmacien MCU-PH 1 médecin nucléaire MCU-PH Durée d'une demi-heure	Sans objet	Observation directe – Étude de micro-costing de l'essai SARAH
<b>Consommables, hors matériel d'embolisation</b>			Observation directe – Étude de micro-costing de l'essai SARAH
<b>Matériel d'embolisation</b>	0,32 microspires poussées 0,85 microspires à détachement contrôlé	Sans objet	Avis d'experts - Questionnaires de validation de la pratique clinique
<b>Dispositifs implantables actifs</b>	1 pack de MAA- <sup>99m</sup> Tc	1 fiole source de SIR-Spheres et ses accessoires d'administration	Observation directe – Étude de micro-costing de l'essai SARAH
<b>Tomoscintigraphie de contrôle</b>	Acte CCAM ZZQL020 - Scintigraphie et/ou tomoscintigraphie de contrôle avec quantification, après administration d'agent pharmacologique radio-isotopique à visée thérapeutique		Observation directe – Étude de micro-costing de l'essai SARAH

MCU-PH : maître de conférences des universités-praticien hospitalier ; PCR : personne compétente en radioprotection

### Coût du traitement par Sorafénib

Les données individuelles de l'essai SARAH ont permis de mesurer le coût du traitement par sorafénib en prenant la durée de traitement observée dans l'essai SARAH et la dose administrée au cours du temps. La valorisation provenait de la base Medic'AM 2017.

Le tableau ci-dessous résume la méthode utilisée pour estimer les coûts du traitement par sorafénib.

**Tableau 19 : Méthode d'estimation des ressources liées au traitement par sorafénib en analyse de référence**

Ressource	Identification des ressources	Mesure des ressources consommées	Valorisation
<b>Coûts d'acquisition</b>	Essai SARAH	Base de données cliniques individuelles de l'essai SARAH : durée de traitement, dose	Base Medic'AM 2017
<b>Coûts de gaspillage</b>	Avis d'expert – Gaspillage du reliquat de la dernière boîte utilisée en l'analyse de référence	Base de données cliniques individuelles de l'essai SARAH : arrêt du traitement	Base Medic'AM 2017
<b>Coûts de dispensation</b>	Avis d'expert – Dispensation des boîtes à l'unité	Base de données cliniques individuelles de l'essai SARAH : durée de traitement, dose	Tarifs Ameli.fr
<b>Coûts de prescription</b>	Avis d'expert – Consultation pour « Primo-prescription d'une chimiothérapie orale »	Avis d'expert – Consultation pour « Primo-prescription d'une chimiothérapie orale »	Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIG) 'PPCO'

Le tableau 21 reprend l'ensemble des volumes consommés et des coûts unitaires

**Tableau 20 : Volumes consommés et coûts unitaires**

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires (€ 2017)	Sources
<b>Coût du traitement par SIR-Spheres</b>			
<b>SIRT : Evaluation pré-traitement</b>			
Séjour à l'hôpital	1,7 jours	593,45 € par jour <b>Sltotal</b> : 1 008,87 €	ENC suivant les GHM observés dans l'essai SARAH
Salle de radiologie interventionnelle	1h15	755,63 € par heure <b>Sltotal</b> : 930,86 €	Pratique clinique courante ; coût unitaire issue de la comptabilité analytique de l'hôpital Beaujon
Personnel médical pour l'intervention	1 radiologue MCU-PH 1 interne en radiologie 1 radio-pharmacien MCU-PH 1 manipulateur radio. 1 PCR Présents pendant toute la procédure	75,95 € par heure 24,72 € par heure 75,95 € par heure 32,73 € par heure 32,73 € par heure <b>Sltotal</b> : 302,61 €	Consommation de ressources par observation directe Comptabilité analytique de l'hôpital Beaujon
Évaluation de la dosimétrie	1 radiologue MCU-PH 1 interne en radiologie 1 radio-pharmacien MCU-PH 1 médecin nucléaire MCU-PH Durée d'une demi-heure	75,95 € par heure 24,72 € par heure 75,95 € par heure 75,95 € par heure <b>Sltotal</b> : 125,29 €	Comptabilité analytique de l'hôpital Beaujon Durée de l'évaluation fixée par hypothèse (avis d'experts, Annexe D)
Consommables, hors matériel d'embolisation		€ € €€ €€ € € <b>Sltotal</b> : 716,88 €	Consommation de ressources par observation directe Prix d'achat AP-HP 2017
Matériel d'embolisation	0,32 microspires d'embolisation poussées 0,85 microspires d'embolisation à	85,10 € 336,46 €	Pratique clinique courante ; données de consommation en sus des produits de santé

	détachement contrôlé	<b>Sltotal : 312,37 €</b>	pour 2016
Scintigraphie (TEMP/TDM)	Scintigraphie et/ou tomoscintigraphie de contrôle avec quantification, après administration d'agent pharmacologique radio-isotopique à visée thérapeutique	265,28 €	Pratique clinique courante , CCAM
<b>Sous-total</b>		<b>3 712,77 €</b>	<i>(incluant transport)</i>
<b>SIRT : Traitement</b>			
Séjour à l'hôpital	1,7 jours	593,45 € par jour <b>Sltotal : 1 008,87 €</b>	ENC suivant les GHM observés dans l'essai SARAH
Salle de radiologie interventionnelle	1h05	755,63 € par heure <b>Sltotal : 811,71 €</b>	Pratique clinique courante ; coût unitaire issue de la comptabilité analytique de l'hôpital Beaujon
Personnel médical pour l'intervention	1 radiologue MCU-PH 1 interne en radiologie 1 radio-pharmacien MCU-PH 1 médecin nucléaire MCU-PH 1 manipulateur radio. 1 PCR Présents pendant toute la procédure	75,95 € par heure 24,72 € par heure 75,95 € par heure 75,95 € par heure 32,73 € par heure 32,73 € par heure <b>Sltotal : 346,66 €</b>	Consommation de ressources par observation directe Comptabilité analytique de l'hôpital Beaujon
Consommables		€ € €€ €€ € € <b>Sltotal : 616,88 €</b>	Consommation de ressources par observation directe Prix d'achat AP-HP 2017
Scintigraphie (TEMP/TDM)	Scintigraphie et/ou tomoscintigraphie de contrôle avec quantification, après administration d'agent pharmacologique radio-isotopique à visée thérapeutique	265,28 €	Pratique clinique courante , CCAM ZZQL020
SIR-Spheres Y-90 resin microspheres (SIRT)	1 dose	12 660 €	LPPR
<b>Sous-total</b>	<i>(incluant transport)</i>	<b>15 760,02 €</b>	
<b>Coût du traitement par Sorafénib</b>			
NEXAVAR (sorafenib)	400 mg PO q12hr 800mg par jour Durée du traitement : essai SARAH	3 059,09 € par boîte, 112cp*200mg 27,31 € par cp.	RCP NEXAVAR, EMA Medic'AM 2017 Absence de gaspillage jusqu'à la dernière boîte ouverte
Coût d'administration	Honoraire de dispensation unitaire	1,02 €	Ameli.fr
Prescription initiale	1 consultation "PPCO"	70,00 €	DGOS (70)
<b>Sous-total</b>	Population ITT sorafénib Population ITT SIRT	<b>20 084,98 €</b> <b>1 934,86 €</b>	
<b>Coûts de suivi</b>			
Scannographie (CT) abdomino-pelvienne	1 tous les 3 mois Tous les patients	120,92 €	Pratique clinique courante : ZCQH001 ou ZCQK004. Forfait technique pour les équipements amortis inclus
Remnographie (IRM) abdomino-pelvienne	1 tous les 3 mois 13,3% des patients	190,75 €	Pratique clinique courante : ZCQH001 ou ZCQK004. Forfait technique pour les équipements amortis inclus. Avis d'experts
Tests de laboratoire	SIRT : 1 tous les 3 mois Sorafénib : 1 par mois, 2 le premier mois	42,93 €	Avis d'experts, NABM
Visite spécialiste	SIRT : 1 tous les 3 mois Sorafénib : 1 par mois	25,00 €	NGAP (CS+MPC)
Coordination infirmière	4h par patient par mois	39,20 € par heure	Avis d'experts, échelles

	Patients traités par sorafénib 3 premiers mois de traitement			salariales nationales
Podologue	1 visite au cours du premier mois	27,00 €		Avis d'experts, NGAP
Traitement symptomatique adapté	Patients traités par sorafénib Fonction des coûts de suivi observés pour les patients sous sorafénib		2x le coût observé	Évaluation NICE sorafénib TA474 (59)
<b>Sous-total</b> : Erreur ! Source du renvoi introuvable. et Erreur ! Source du renvoi introuvable.				
<b>Traitements secondaires</b>				
<b>Traitements ciblés du foie et/ou potentiellement curatifs</b>				
<b>N traitements</b>	<b>SIRT</b>	<b>Sorafénib</b>		
Radiothérapie externe du foie	2	2	Exclus de l'analyse : faible variation entre groupes, incertitude sur le type de radiothérapie pratiquée	
Chimio-embolisation trans-artérielle	10	10	3 946 €	Groupage GHM ATIH, coût ENC 2015 actualisé
Destruction percutanée	9	3	3 659 €	Groupage GHM ATIH, coût ENC 2015 actualisé
Résection chirurgicale	5	0	11 319 €	Réadmissions à l'hôpital dans SARAH, coût ENC 2015 actualisé
Transplantation hépatique	2	1	31 855 €	Réadmissions à l'hôpital dans SARAH, coût ENC 2015 actualisé
SIRT	0	4	19 473 €	Coût de la SIRT évalué ci-dessus
<b>Sous-total</b>	<b>818,65 €</b>	<b>725,67 €</b>		<i>(incluant transport)</i>
<b>Traitements systémiques per os</b>				
Sorafénib	21,94% 800mg par jour Durée du traitement : essai SARAH	0,00%	3 059,09 € par boîte, 112cp*200mg 27,31 € par cp.	RCP NEXAVAR, EMA SARAH Medic'AM
Régorafénib	0,42% 160mg par jour, 3 sem. sur 4 5,9 mois de traitement	2,25%	2 429,67 € par boîte 84cp*40mg 28,91€ par cp	RCP STIVARGA, EMA Essai RESORCE – Bruix 2017 (71) Medic'AM
Everolimus	0,00% 10 mg par jour 3,6 mois de traitement	0,90%	3 522,17 € par boîte 30cp*10mg 117,40 € par cp	Zhu et al., 2014 (72) Medic'AM
Capécitabine	0,00% 1333 mg/m <sup>2</sup> par jour 3,5 mois de traitement Surface corporelle moy. : 1,92 m <sup>2</sup>	0,90%	159,16 € par boîte 120cp*500mg 1,33 € par cp	Abdel-Rahman et al., 2013 (73) Medic'AM
Coût d'administration	Honoraire de dispensation unitaire		1,02 €	Ameli.fr
Prescription initiale	1 consultation "PPCO"		70,00 €	DGOS
<b>Sous-total</b>	<b>2 868,21 €</b>	<b>472,44 €</b>		<i>(incluant transport)</i>
<b>Traitements systémiques par voie intraveineuse</b>				
Gemcitabine + oxaliplatine	0,00%	3,15%	685,30 € par session 3,29 sessions	Réadmissions à l'hôpital dans SARAH, coût ENC 2015 actualisé
Doxorubicine	0,00%	2,25%	2 257,47 € par patient	
Autres	0,00%	2,25%		
<b>Sous-total</b>	<b>0,00 €</b>	<b>356,98 €</b>		<i>(incluant transport)</i>
<b>S\l-total Tts secondaires</b>	<b>3 686,86 €</b>	<b>1 555,09 €</b>		<i>(incluant transport)</i>
<b>Événements indésirables</b>				
<b>Els Grade 3-4</b>	<b>SIRT, n (%)</b>	<b>Sorafénib, n (%)</b>		
Infection	2 (0,88%)	16 (7,41%)	4 962,56 €	SARAH, coût ENC 2015 actu.
Fièvre	0 (0,00%)	4 (1,85%)	1 878,10 €	Banz et al. 2011 (67)
Fatigue	20 (8,85%)	45 (20,83%)	1 648,76 €	SARAH, coût ENC 2015 actu.
Perte de poids	0 (0,00%)	6 (2,78%)	1 864,79 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Alopécie	0 (0,00%)	0 (0,00%)	- €	Mickisch et al. 2010 (66)



Syndrome mains-pieds	1 (0,44%)	13 (6,02%)	2 847,76 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Rash ou desquamation	1 (0,44%)	0 (0,00%)	2 847,76 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Prurit	1 (0,44%)	1 (0,46%)	2 847,76 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Peau sèche	0 (0,00%)	3 (1,39%)	2 847,76 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Autres troubles dermatologiques	0 (0,00%)	6 (2,78%)	2 847,76 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Anorexie	7 (3,10%)	11 (5,09%)	1 921,34 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Diarrhée	3 (1,33%)	37 (17,13%)	2 733,66 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Nausée ou vomissement	1 (0,44%)	5 (2,31%)	2 000,34 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Douleurs abdominales	6 (2,65%)	15 (6,94%)	3 869,22 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Ulcération gastro-intestinale	5 (2,21%)	1 (0,46%)	1 476,89 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Hémorragie gastro-intestinale	7 (3,10%)	9 (4,17%)	3 515,83 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Ascites	14 (6,19%)	10 (4,63%)	1 695,20 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Insuffisance hépatique	19 (8,41%)	34 (15,74%)	2 710,14 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Hépatite radio induite	0 (0,00%)	0 (0,00%)	Exclu de l'analyse : aucun événement	
Pneumopathie radio induite	0 (0,00%)	0 (0,00%)	Exclu de l'analyse : aucun événement	
Hypertension	0 (0,00%)	5 (2,31%)	2 550,79 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Insuffisance cardiaque congestive	2 (0,88%)	13 (6,02%)	4 177,38 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Hémorragie non gastro-intestinale	1 (0,44%)	2 (0,93%)	3 505,15 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Embolie pulmonaire	0 (0,00%)	0 (0,00%)	Exclu de l'analyse : aucun événement	
Hyperbilirubinémie	8 (3,54%)	12 (5,56%)	2 710,14 €	SARAH, coût actu. ENC 2015 (insuffisance hépatique)
Autres anomalies hépatiques	23 (10,18%)	28 (12,96%)	2 710,14 €	SARAH, coût actu. ENC 2015 (insuffisance hépatique)
Anomalies hématologiques	33 (14,60%)	57 (26,39%)	4 324,84 €	Mickisch et al. 2010 (66) (neutropénie)
Insuffisance rénale (créatinine élevée)	2 (0,88%)	10 (4,63%)	3 136,50 €	SARAH, coût actu. ENC 2015
Hyponatrémie	5 (2,21%)	6 (2,78%)	4 324,84 €	Mickisch et al. 2010 (66) (neutropénie)
<b>Els Grade 1-2</b>	<b>SIRT, n (%)</b>	<b>Sorafénib, n (%)</b>		
Infection	6 (2,65%)	29 (13,43%)	25,00 €	Avis d'expert
Fièvre	15 (6,64%)	24 (11,11%)	25,00 €	Avis d'expert
Fatigue	108 (47,79%)	223 (103,24%)	35,13 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Perte de poids	16 (7,08%)	57 (26,39%)	35,13 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Alopécie	0 (0,00%)	36 (16,67%)	0,00 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Syndrome mains-pieds	0 (0,00%)	65 (30,09%)	34,15 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Rash ou desquamation	3 (1,33%)	21 (9,72%)	0,00 €	Avis d'expert
Prurit	7 (3,10%)	19 (8,80%)	0,00 €	Avis d'expert
Peau sèche	2 (0,88%)	58 (26,85%)	0,00 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Autres troubles dermatologiques	4 (1,77%)	71 (32,87%)	0,00 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Anorexie	27 (11,95%)	121 (56,02%)	35,13 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Diarrhée	34 (15,04%)	279 (129,17%)	40,04 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Nausée ou vomissement	39 (17,26%)	83 (38,43%)	71,30 €	Mickisch et al. 2010 (66)

Douleurs abdominales	59 (26,11%)	97 (44,91%)	34,15 €	Mickisch et al. 2010 (66) (douleurs)
Ulcération gastro-intestinale	2 (0,88%)	0 (0,00%)	35,13 €	Mickisch et al. 2010 (66) (perforation gastro-intestinale)
Hémorragie gastro-intestinale	1 (0,44%)	7 (3,24%)	77,09 €	Mickisch et al. 2010 (66) (hémorragie)
Ascites	24 (10,62%)	20 (9,26%)	25,00 €	Avis d'expert
Insuffisance hépatique	47 (20,80%)	66 (30,56%)	25,00 €	Avis d'expert
Hépatite radio induite	0 (0,00%)	0 (0,00%)	Exclu de l'analyse : aucun événement	
Pneumopathie radio induite	0 (0,00%)	0 (0,00%)	Exclu de l'analyse : aucun événement	
Hypertension	7 (3,10%)	48 (22,22%)	146,37 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Insuffisance cardiaque congestive	29 (12,83%)	32 (14,81%)	65,38 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Hémorragie non gastro-intestinale	5 (2,21%)	27 (12,50%)	77,09 €	Mickisch et al. 2010 (66)
Embolie pulmonaire	0 (0,00%)	1 (0,46%)	Exclu de l'analyse : aucun événement	
Hyperbilirubinémie	48 (21,24%)	36 (16,67%)	25,00 €	Avis d'expert
Autres anomalies hépatiques	232 (102,65%)	189 (87,50%)	25,00 €	Avis d'expert
Anomalies hématologiques	162 (71,68%)	240 (111,11%)	25,00 €	Avis d'expert
Insuffisance rénale (créatinine élevée)	59 (26,11%)	67 (31,02%)	25,00 €	Avis d'expert
Hyponatrémie	18 (7,96%)	35 (16,20%)	25,00 €	Avis d'expert
<b>Sous-total</b>	<b>2 243,66 €</b>	<b>5 246,58 €</b>		<i>(transports inclus)</i>
<b>TOTAL</b>	<b>31 091,62 €</b>	<b>33 728,50 €</b>		

PCR : personne compétente en radioprotection ; RCP : Résumé des caractéristiques du produit

### Analyse de la HAS

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts intégrés dans le modèle sont conformes à la méthode recommandée par la HAS.

Suite à l'échange technique, la méthode d'estimation des coûts par poste est plus clairement présentée et permet une bonne compréhension.

Les écarts entre l'essai SARAH et la pratique courante (notamment du fait des évolutions technologiques et l'expérience acquise du traitement par la SIRT depuis l'essai SARAH et des contraintes liées au protocole de l'essai) sont clairement argumentés et justifie le choix d'avoir recours à des avis d'experts pour estimer les ressources consommées pour l'administration de SIRT, plutôt que les données collectées dans l'essai SARAH.

Une analyse de sensibilité en scénario testant l'utilisation des données collectées dans l'étude de micro-costing de l'essai SARAH pour mesurer les ressources consommées pour l'administration de SIRT a été réalisée. L'impact sur les résultats est très important : le RDCR de la SIRT versus Sorafénib est de 272 670€/QALY. Ce résultat est peu interprétable et est principalement lié au pourcentage de patients ayant plusieurs procédures pré-traitement ou plusieurs traitements par SIR-Spheres.

### 6.6.3 Résultats de l'analyse de coût

La prise en charge sur la durée totale de simulation coûte 30 901,82€ avec le traitement SIR-Spheres (résultat actualisé) contre 33 421,83 € avec le traitement sorafénib.



Le poste qui génère le coût le plus important est celui des événements indésirables : ceux-ci sont moindres avec le traitement Sir-Sphères du fait du bénéfice de cette stratégie en termes de toxicité.

**Tableau 21 : Résultats du modèle par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, octobre 2018).**

Coût (EUR)	SIR-Spheres	Sorafénib
<b>Coûts des traitements et d'administration</b>	19 092,48 €	20 084,98 €
<b>Suivi clinique</b>	929,33 €	1 569,22 €
<b>Événements indésirables</b>	2 243,66 €	5 246,58 €
<b>Traitements secondaires</b>	3 658,36 €	1 543,06 €
<b>Fin de vie</b>	4 977,99 €	4 977,99 €
<b>Total</b>	<b>30 901,82 €</b>	<b>33 421,83 €</b>

## 6.7 Résultats et analyses de sensibilité

### 6.7.1 Résultats de l'étude d'efficience

L'analyse de référence a été réalisée sur un horizon temporel de 6 ans, selon une perspective collective et pour un prix revendiqué de SIR-Spheres de 12 660€ TTC.

Sur la base des hypothèses retenues dans l'analyse de référence, la stratégie SIRT (évaluation pré-traitement +/- SIR-Spheres) domine le traitement par sorafénib.

**Tableau 22. Résultats de l'analyse de référence sur un horizon temporel de 6 ans (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/QALY)	BMN $\lambda=50\ 000/QALY$
<b>Sorafénib</b>	33 421,83 €	0,705	1,169		
<b>SIRT</b>	30 901,82 €	0,728	1,169	Dominant	3 691,85€

### 6.7.2 Analyse de l'incertitude

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence. Des analyses de sensibilité en scénario sont également réalisées pour tester l'impact d'hypothèses, de données ou de méthodes pour introduire les données dans le modèle différentes.

La grande majorité des analyses de sensibilité ne modifie pas le résultat de l'analyse de référence : la stratégie SIRT apporte un gain de qualité de vie par rapport au sorafénib, pour un coût moindre.

Les analyses de sensibilité en scénario et déterministes sont réalisées sur la base d'une disposition à payer de 50 000€ pour un QALY supplémentaire.

#### a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation (analyse de référence)

##### *Horizon temporel / Durée de simulation*

Par rapport à la durée de simulation de 6 ans retenue en analyse de référence, des horizons temporels de 3,5 ans, correspondant à la durée de suivi de l'essai SARAH ou de 10 ans ne modifient

pas le résultat : la stratégie SIRT domine sorafénib, avec des variations très faibles du bénéfice monétaire net (respectivement +0,19% et +0,18%).

#### Taux d'actualisation

Pour des taux d'actualisation sur les coûts et les résultats de 0% et 6%, le résultat n'est pas modifié : la stratégie SIRT domine sorafénib, avec des variations très faibles du bénéfice monétaire net (respectivement +4,05% et -1,88%).

Etant donné l'horizon temporel court de l'analyse de référence, le choix du taux d'actualisation a peu d'impact sur les résultats.

**Tableau 23. Exploration de l'incertitude du résultat sur les choix structurants (Source : rapport technique suit à l'échange technique, octobre 2018)**

	BMN (seuil à 50000€), EUR	Variation du BMN	RDCR (EUR par QALY gagné)
Taux d'actualisation de 0%	3 856,04	4,05%	Dominant
Taux d'actualisation de 6%	3 636,13	-1,88%	Dominant
Horizon temporel de 3,5 ans	3 712,74	0,19%	Dominant
Horizon temporel de 10 ans	3 712,53	0,18%	Dominant

### b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

#### Hypothèses de modélisation

##### ▲ Ajustement et extrapolation des courbes poolée de SG

Dans l'analyse de référence, la courbe de survie globale poolée est ajustée et extrapolée par une loi paramétrique exponentielle sur tout l'horizon temporel. La fonction de Weibull ainsi que la courbe de Kaplan Meier associée à la SG et observée sur la durée de l'essai SARAH puis extrapolées par une fonction exponentielle ont été testées en analyse de sensibilité.

Ces deux analyses ne modifient pas les résultats : la stratégie SIRT domine sorafénib, avec des variations très faibles du bénéfice monétaire net (respectivement -0,41% et +1,01%).

**Tableau 24. Exploration de l'incertitude sur l'estimation de la SG poolée (Source : rapport technique suit à l'échange technique, octobre 2018)**

	BMN (seuil à 50000€), EUR	Variation du BMN	RDCR (EUR par QALY gagné)
SG – Fonction de Weibull en ITT	3 690,47	-0,41%	Dominant
SG – Kaplan-Meier puis fonction exp. en ITT	3 743,25	1,01%	Dominant

##### ▲ Hypothèse sur les arrêts de traitement avant progression de la maladie

En analyse de référence, la durée de traitement sous sorafénib est modélisée indépendamment de la progression de la maladie ; le traitement par sorafénib est alors poursuivi pour 52,8% des patients même après progression de la maladie.

En analyse de sensibilité, les auteurs testent l'hypothèse d'un arrêt du traitement sous sorafénib dès la progression de la maladie.

Cette hypothèse a un impact important sur les résultats : la stratégie SIRT reste une stratégie dominante mais le bénéfice monétaire net diminue de près de 42% par rapport à celui de l'analyse de référence.

**Tableau 25. Exploration de l'incertitude sur l'estimation de la durée de traitement sous sorafénib (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

	BMN (seuil à 50000€), EUR	Variation du BMN	RDCR (EUR par QALY gagné)
Arrêt du sorafénib dès la progression	2 156,47	-41,81%	Dominant

*Hypothèses sur les coûts*▲ Hypothèse sur les coûts pris en compte et leur estimation

Les auteurs ont testé différentes hypothèses sur la prise en compte ou non de certains coûts d'événements, sur des coûts d'événements ou de traitements identiques entre les deux bras de traitements.

Le résultat est modifié avec un RDCR de 20 994€/QALY de SIRT versus sorafénib lorsque les coûts des EI sont supposés identiques entre les deux bras de traitement. Cette hypothèse est forte car implique que SIR-Spheres ait le même profil de tolérance de sorafénib ce qui est peu réaliste et contraire à ce qui est retrouvé dans l'essai SARAH.

Dans toutes les autres analyses, la stratégie SIRT reste dominante. Cependant dans certains analyses l'impact des hypothèses est important :

- Coûts des traitements dans l'état post-progression identiques entre les deux bras de traitement : le bénéfice net monétaire de la stratégie SIRT augmente de 57,11% ;
- L'hypothèse selon laquelle tous les EI conduisent à une hospitalisation : le bénéfice net monétaire de la stratégie SIRT augmente de 39,03% ;
- Hypothèse selon laquelle un deuxième traitement par SIRT n'est pas possible : le bénéfice net monétaire de la stratégie SIRT augmente de 28,97% ;
- Hypothèse de prise en charge du traitement par SIR-Spheres en ambulatoire ou court séjour : le bénéfice net monétaire de la stratégie SIRT augmente de 41,85% ;
- Application d'un coût associés aux EI pour les traitements par Sorafénib en post-progression dans le bras SIRT : le bénéfice net monétaire de la stratégie SIRT diminue de 30,84%.

**Tableau 26. Exploration de l'incertitude sur les hypothèses d'estimation des coûts (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

	BMN (seuil à 50000€), EUR	Variation du BMN	RDCR (EUR par QALY gagné)
Prise en compte d'un coût de suivi dans l'état post-progression	3 705,77	0,00%	Dominant
Traitement secondaires identiques entre les bras de traitement	5 822,24	57,11%	Dominant
Inclusion de tous les coûts d'EIG observés dans SARAH	3 890,20	4,98%	Dominant
100% des EIG résultent en une hospitalisation	5 152,11	39,03%	Dominant
Coût des EI (grade 1-2) exclus de l'analyse	3 533,35	-4,65%	Dominant
Application d'un coût d'EI hypothétique pour les patients recevant du sorafénib après SIRT	2 562,89	-30,84%	Dominant
Coûts des EIs supposés identiques entre les bras de traitement	702,85	-81,03%	20 994,40
Coûts du traitement symptomatique : x5 coût de suivi du sorafénib	3 378,07	-8,84%	Dominant
Coûts du traitement symptomatique : x10 coût de suivi du sorafénib	2 831,91	-23,58%	Dominant
Aucun gaspillage des reliquats	2 688,08	-27,46%	Dominant
Distance de 100km par rapport au centre réalisant la	3 417,33	-7,78%	Dominant

<b>SIRT</b>			
<b>Aucun second traitement par SIRT possible</b>	4 779,16	28,97%	Dominant
<b>Prise en charge en ambulatoire ou séjour court pour la SIRT</b>	5 256,52	41,85%	Dominant

#### ▲ Méthode d'estimation des coûts

La seule analyse amenant à modifier le résultat et à ce que la stratégie SIRT ne soit plus dominante est l'utilisation de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH comme source de données pour mesurer les ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT. Dans ce cas, le RDCR de SIRT versus sorafénib est de 272 670,61€/QALY. Cependant, ce scénario est extrême et ne reflète pas les pratiques actuelles compte tenu de l'évolution des techniques et procédures depuis l'essai SARAH et des contraintes du protocole de l'essai.

**Tableau 27. Exploration de l'incertitude sur les méthodes d'estimation des coûts (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

	<b>BMN (seuil à 50000€), EUR</b>	<b>Variation du BMN</b>	<b>RDCR (EUR par QALY gagné)</b>
<b>SIRT administrée suivant le protocole SARAH</b>	-5 395,67	-245,60%	272 670,61
<b>Coûts d'administration de SIR-Spheres via l'ENC 2015</b>	5 277,91	42,42%	Dominant
<b>Valorisation des EIG à partir des données publiées</b>	3 201,04	-13,62%	Dominant

#### *Hypothèses sur les utilités*

#### ▲ Modification de la source et de la méthode de prise en compte des utilités dans les états pré et post-progression

Les analyses testant une autre source de données, ou une autre méthode d'estimation des utilités ont peu d'impact sur le résultat.

**Tableau 28. Exploration de l'incertitude sur les utilités (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

	<b>BMN (seuil à 50000€), EUR</b>	<b>Variation du BMN</b>	<b>RDCR (EUR par QALY gagné)</b>
<b>Scores d'utilité rapportés à l'étranger par état de santé</b>	3 855,07	4,03%	Dominant
<b>Score d'utilité unique dans le temps, dans l'état pré-progression</b>	3 786,65	2,18%	Dominant
<b>Score d'utilité unique dans l'état post-progression</b>	3 071,36	-17,12%	Dominant

### **c) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle**

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

#### *Analyses de sensibilité déterministes*

Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des variables testées dans l'analyse de référence qui ont le plus d'impact sur le RDCR. Les auteurs spécifient que le choix des bornes supérieures et inférieures testées est justifié par la disponibilité d'indicateurs statistiques de variation du paramètre (matrice de variance-covariance), ou à défaut par une variation arbitraire de plus ou moins 10%.

Les paramètres qui ont le plus d'influence sur le résultat sont :

- La durée du traitement par sorafénib ;
- L'utilité associée au sorafénib ;
- Le coût estimé à l'EIG diarrhée ;
- Les proportions de patients recevant chaque traitement.

**Tableau 29. Analyses de sensibilité déterministes dans l'analyse de référence (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

Paramètre	Valeur de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	BMN associé à la borne inférieure	Var.	BMN associé à la borne supérieure	Var.
Durée du traitement par sorafénib (distribution exp.)	Matrice variance-covariance			5 953,96 €	61%	1 666,36 €	-55%
Utilité - Traitement par sorafénib	Matrice variance-covariance			4 697,89 €	27%	2 685,80 €	-27%
Coût EIG diarrhée	2 733,66 €	580,56 €	12 871,99 €	3 351,61 €	-9%	5 293,92 €	43%
% Patients avec 2+ traitements par SIRT	7,1%	0%	15%	4 560,58 €	24%	2 725,23 €	-26%
% Patients du groupe SIRT recevant SIR-Spheres	78%	72%	83%	4 526,19 €	23%	2 924,43 €	-21%
% Patients du groupe SIRT recevant du sorafénib	11%	7%	15%	4 353,36 €	18%	2 917,33 €	-21%
% Patients du groupe SIRT recevant du sorafénib comme Tt secondaire	22%	17%	27%	4 328,82 €	17%	2 998,04 €	-19%
Durée du traitement par sorafénib, groupe SIRT (distribution exp.)	Matrice variance-covariance			2 965,31 €	-20%	4 206,39 €	14%
Nombre de comprimés de sorafénib comme Tt secondaire	415,00	333,66	496,34	4 211,07 €	14%	3 172,62 €	-14%
Coût EIG infection	4 962,56 €	1 446,67 €	17 023,20 €	3 462,52 €	-6%	4 478,50 €	21%
% patients du groupe sorafénib recevant du sorafénib	97%	94%	99%	3 134,58 €	-15%	4 047,40 €	10%
Coût de séjour à l'hôpital	593,46 €	488,07 €	721,60 €	4 030,00 €	9%	3 280,67 €	-11%
Coût EIG fatigue	1 648,76 €	428,91 €	6 338,01 €	3 545,66 €	-4%	4 253,80 €	15%
Coût horaire de la salle d'intervention	744,69 €	612,44 €	905,49 €	3 986,64 €	8%	3 333,40 €	-10%
% Anomalies hématologiques - Sorafénib	26%	20%	32%	3 435,01 €	-7%	3 952,44 €	7%
Probabilité qu'un EIG résulte en une hospitalisation	59,6%	53%	66%	3 453,60 €	-6%	3 931,49 €	6%
Coût EIG insuffisance hépatique	2 710,14 €	992,05 €	7 403,72 €	3 565,85 €	-3%	4 036,06 €	9%
% Anomalies hématologiques - SIRT	15%	10%	20%	3 909,23 €	6%	3 461,19 €	-6%
Durée de séjour - Évaluation pré-traitement SIRT	1,70	1,37	2,03	3 904,18 €	6%	3 479,51 €	-6%

Coût de transport	1,02 €	0,33 €	3,14 €	3 588,52 €	-3%	4 008,25 €	9%
Durée de procédure - Évaluation pré- traitement SIRT	1,25	1,01	1,49	3 887,76 €	5%	3 495,93 €	-5%
Coût EIG insuffisance rénale	3 136,50 €	889,11 €	11 064,60 €	3 607,69 €	-2%	3 988,73 €	8%
Coût EIG douleurs abdominales	3 869,22 €	1 487,82 €	10 062,28 €	3 589,69 €	-3%	3 957,50 €	7%
% EIG Infections - Sorafénib	7%	4%	11%	3 530,34 €	-4%	3 879,71 €	5%
% Patients avec 2+ évaluations pré- traitement par SIRT	14%	10%	19%	3 839,89 €	4%	3 514,11 €	-5%

### Analyses de sensibilité probabilistes

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

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

- % de traitements reçus par les patients, caractéristiques des patients, % patients recevant des traitements secondaires, % d'hospitalisation pour les EI : une loi bêta est appliquée.
- Age à l'entrée dans le modèle, nombre de comprimés reçus par les patients sous sorafénib, ressources consommées pour le traitement par SIR-Spheres, fréquence de recours des patients aux interventions de suivi, distance parcourue : une loi normale est appliquée.
- Les coûts des ressources consommées, durée des traitements secondaires systémiques : une distribution log-normale est appliquée.
- Fréquence des EI : une distribution bêta ou normale est appliquée.
- Durée de traitement par sorafénib et utilités : utilisation de matrice de variance-covariance avec une distribution normale multivariée.

**Figure 8. Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

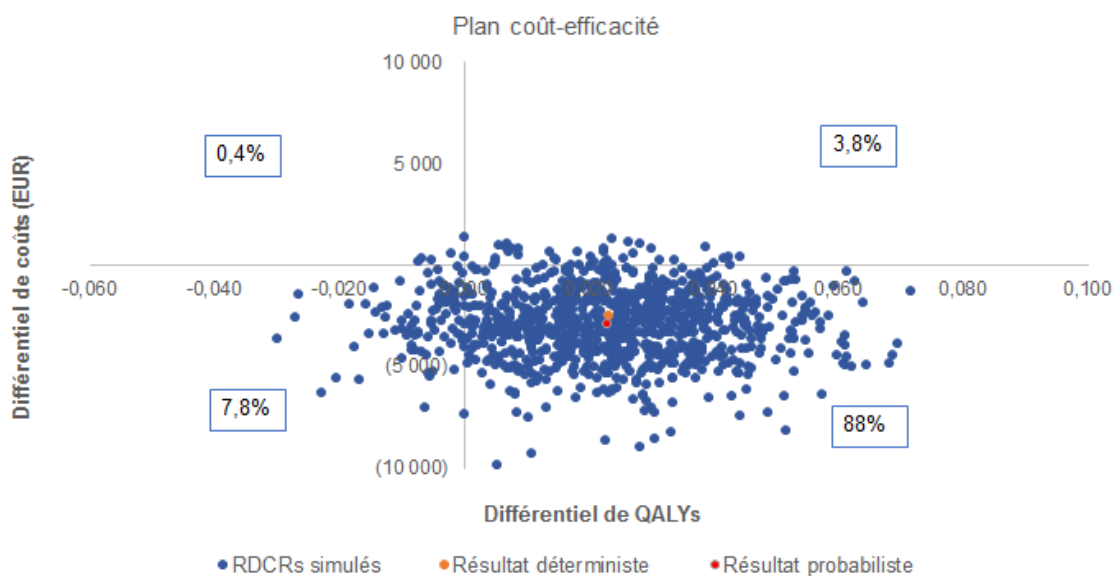
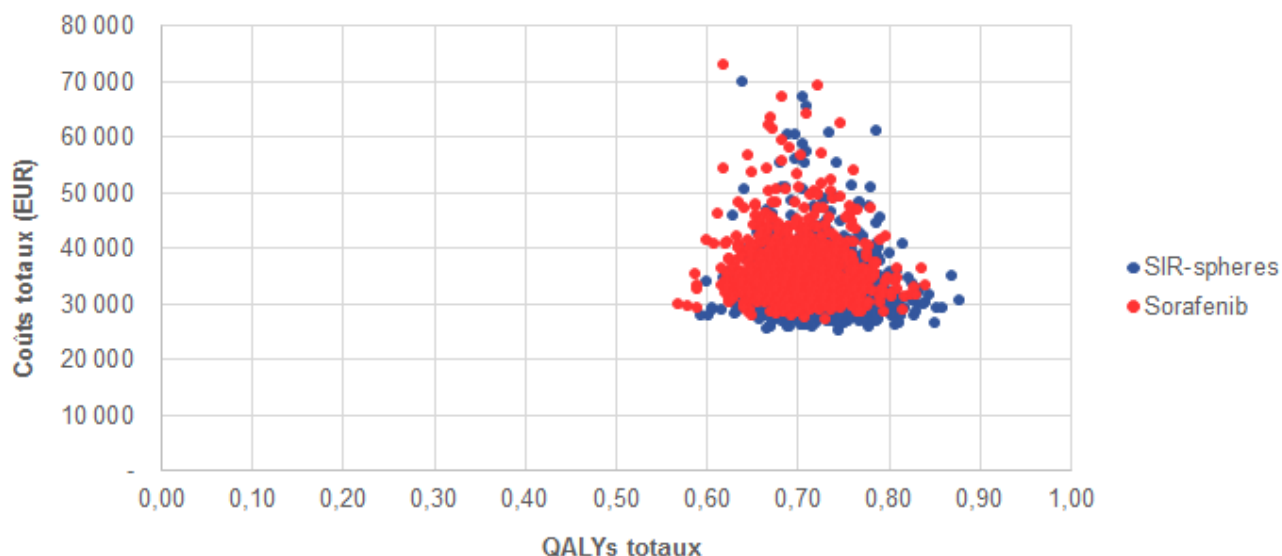


Figure 9. Nuage de points coût-efficacité spécifiques aux traitements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)



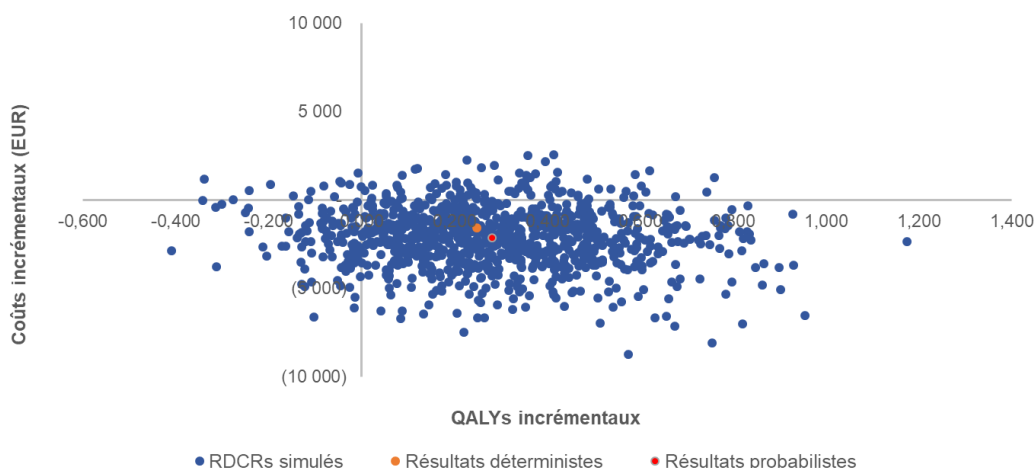
### 6.7.3 Résultats de l'analyse exploratoire dose-survie

Figure 10. Résultats de l'analyse exploratoire dose-survie (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/QALY)	BMN $\lambda=50\ 000/QALY$
Soréfanib	34 288,97 €	0,792	1,309		
SIRT	32 716,21 €	1,040	1,656	Dominant	14 015,30€

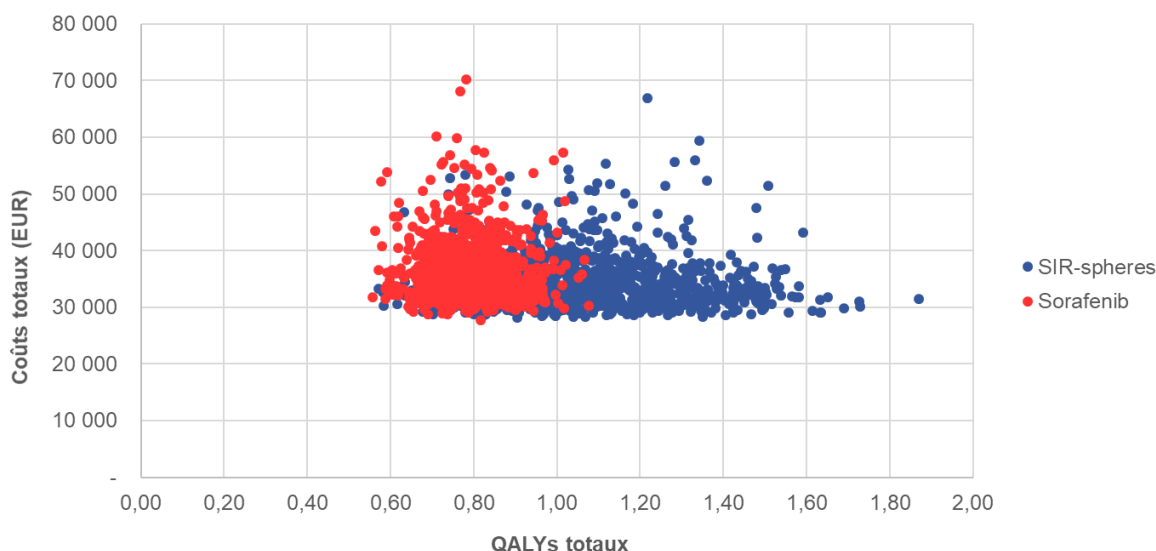
Les estimations paramétriques des fonctions de survie (fonction log-logistique) ont un impact important sur les résultats.

Figure 11. Nuage de points sur le plan coût-efficacité, analyse exploratoire dose-survie (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)





**Figure 12. Nuage de points coût-efficacité spécifiques aux traitements, analyse exploratoire dose-survie (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**



## 6.8 Discussion et conclusion

### 6.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus, les résultats de l'analyse médico-économique de la stratégie SIRT dans le traitement du CHC localement avancé, ou du CHC intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle, sur un horizon temporel vie entière de 6 ans et avec un taux d'actualisation de 4% par an montrent que :

- La stratégie SIRT est une stratégie dominante par rapport au traitement par sorafénib : elle est associée à un gain de QALY et à des coûts moindres.
- Les résultats des analyses de sensibilité indiquent que ce résultat est robuste
- Le scénario d'une utilisation de la SIRT suivant les données observées dans le protocole de l'essai SARAHA constitue une hypothèse très défavorable et irréaliste.

### 6.8.2 Analyse et conclusion de la HAS

#### Discussion sur les données d'efficacité

Le choix de considérer une efficacité en termes de survie globale et survie sans progression équivalente entre les groupes SIRT et sorafénib, compte tenu des différences non significatives estimées dans l'essai SARAHA, n'est méthodologiquement pas conforme. L'essai SARAHA ne permettaient pas de conclure sur la supériorité de SIRT par rapport au sorafénib. Par ailleurs, l'essai SARAHA ne disposait pas d'une puissance statistique suffisante pour détecter une différence statistiquement significative de la durée médiane de survie globale entre les deux groupes, compte tenu d'une différence de survie globale observée entre les deux groupes beaucoup plus faible que ce qui avait été prévu par l'industriel pour le calcul de la taille nécessaire de l'échantillon.

Une incertitude sur la survie globale et la survie sans progression de la stratégie SIRT existe ; l'hypothèse d'équivalence n'est pas démontrée et aucun élément ne permet d'affirmer que SIRT ne soit pas moins efficace que sorafénib. L'impact de cette incertitude sur le résultat d'efficience n'a pas été testé par l'industriel. Il est attendu que la prise en compte de cette incertitude ait, de façon logique, un impact sur les résultats d'efficience avec un étalement des points coût-efficacité spécifiques à chaque traitement sur l'échelle des QALY. Cependant, le sens des conclusions n'en



sera pas modifié : les stratégies SIRT et sorafenib restent extrêmement proches en termes d'efficacité et de coût.

### Discussion sur les coûts d'administration de SIR-Spheres

Les coûts d'administration de SIR-Spheres ont fait l'objet dans l'échange technique de nombreuses interrogations et incompréhensions. Il semblait d'un premier abord plus pertinent d'utiliser les coûts estimés dans l'étude de micro-costing de l'essai français SARAH, sachant l'impact important de ce paramètre sur le résultat amenant à des résultats totalement différents.

Les nombreuses explications apportées par l'industriel lors de l'échange technique, notamment sur les limites de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH, ont permis de lever un certain nombre d'incompréhension. Les auteurs ont avancé plusieurs arguments convaincants pour ne pas prendre en compte dans l'analyse de référence les mesures des ressources consommées pour l'administration de la stratégie SIRT à partir de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH.

Les différences entre l'essai SARAH et les avis d'experts sont de deux ordres :

- La mesure des ressources différentes sur la durée des interventions (pré-traitement et traitement par SIR-Spheres) et la durée du séjour, amenant à des coûts unitaires par poste différents ;

**Tableau 30. Ressources consommées pour l'administration de l'évaluation pré-traitement et du traitement par SIR-Spheres en fonction de la source (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

Ressource (unité)	SARAH trial		Clinical opinion	
	Work-up phase	Treatment phase	Work-up phase	Treatment phase
Intervention room, hours	■	■	1,25	1,09
Hospital stay (total, adjusted by length of stay)	■	■	1,7	1,7
Coils, number used [SARAH] / Pushable coils, number used [Clinical opinion]	■	■	0,3206	-
Detachable coils, number used [Clinical opinion]		■	0,8473	-

**Tableau 31. Valorisation des ressources consommées pour l'administration de l'évaluation pré-traitement et du traitement par SIR-Spheres en fonction de la source (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

Ressource	SARAH trial		Clinical opinion	
	Work-up phase costs (EUR)	Treatment phase costs (EUR)	Work-up phase costs (EUR)	Treatment phase costs (EUR)
Human resources/staff costs	■	■	302,61	346,66
SIR-Spheres (discounted)	■	■		12660
Non-drug Consumables (minus coils)	■	■	716,8811111	616,8811111
Coil costs	■	■	312,365618	
Intervention room	■	■	930,8623238	811,7119463
Hospital stay	■	■	1008,873569	1008,873569
Scintigraphy	■	■	265,28	265,28
Dosimetry	■	■	125,29	0
Travel	■	■	50,6085965	50,6085965
<b>Total phase cost (EUR)</b>	<b>5611,871406</b>	<b>16753,89378</b>	<b>3712,771218</b>	<b>15760,01522</b>

- Des proportions différentes concernant les patients pouvant recevoir deux ou 3 fois le traitement SIR-Spheres ou les patients pouvant avoir deux évaluations pré-traitements.

**Tableau 32. Proportions de patients recevant les traitements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, octobre 2018)**

	SARAH trial	Clinical opinion
% SIR-Spheres ITT patients receiving SIR-Spheres treatment	0,776	
% SIR-Spheres ITT population undergoing work-up phase	0,954	
% SIR-Spheres ITT patients moved to sorafenib	0,109	
% SIR-Spheres ITT patients with 2 work-up phases	0,409	0,138
% SIR-Spheres treated patients with 2+ treatment phase	0,375	0,071
% SIR-Spheres treated patients with 3 treatment phase	0,059	0

Au final, la modification des proportions de patients recevant les traitements a un impact plus important sur les coûts d'administration de SIRT que la modification de mesures de ressources consommées, et in fine sur le résultat final.

**Tableau 33. Résultats de scénarios exploratoires sur la mesure des ressources pour l'administration de SIRT et/ou sur la proportion des patients recevant les traitements**

Scénarios	Mesure des ressources	clinical opinion	SARAH trial	clinical opinion	SARAH trial
	%patients traités	clinical opinion	clinical opinion all	SARAH trial	SARAH trial
Coût total d'administration de SIR-Spheres (EUR)		17 157,62	20 057,29	22 615,48	26 310,81
RDCR obtenu		dominant	13 992,29	125 352,72	280 818,79

Bien que les estimations provenant de l'étude de micro-costing de l'essai SARAH reposent sur des hypothèses extrêmes et non réalistes, ces analyses exploratoires permettent de mettre en évidence la sensibilité des résultats aux proportions de patients traités.

#### Discussion sur les résultats

La stratégie SIRT, impliquant une évaluation pré-traitement suivie par un traitement SIR-Sphères dans 78% des cas, est une stratégie dominante par rapport au traitement par sorafénib : elle est associée à un gain de QALY et à des coûts moindres.

- Le gain de QALY est faible (0,023) en raison de l'absence de différence entre les deux traitements sur la survie globale et la survie sans progression ; ce faible gain de QALY provient principalement d'une meilleure tolérance de SIR-Spheres par rapport à sorafénib.
- La stratégie SIRT est moins coûteuse que sorafénib mais le différentiel est faible : les coûts de la stratégie SIRT sont inférieurs de 2 520€ par rapport à sorafénib.

Ces résultats sont dépendants des hypothèses suivantes :

- l'hypothèse d'équivalence d'efficacité ;
- les hypothèses posées par les experts sur les conditions d'utilisation de SIR-Spheres et des modalités de prises en charge des patients en fonction des traitements disponibles.

Dans l'analyse de référence, les experts ont estimé que :

- 7,1% des patients pouvaient en pratique recevoir un deuxième traitement par SIR-Spheres versus 37,5% dans l'essai SARAH
- 13,81% pouvaient avoir deux évaluations pré-traitement versus 40,93% dans l'essai SARAH.

Par ailleurs, 78% des patients du groupe SIRT reçoivent le traitement SIR-Spheres, 11% reçoivent Sorafénib et 11% des traitements symptomatiques adaptés.

Si les bornes hautes testées par les auteurs en analyses de sensibilité déterministes (soient des hypothèses vraisemblables en pratique) sont appliqués simultanément pour les paramètres suivants :

- Patients recevant un deuxième traitement par SIR-Spheres : 15%
- Patients ayant deux évaluations pré-traitement : 19%
- Patients recevant SIR-Spheres après l'évaluation pré-traitement : 83%
- Patients recevant sorafénib après l'évaluation pré-traitement : 15%

Alors la stratégie SIRT n'est plus dominante : RDCR de 7 759,42€/QALY versus sorafénib.

Si l'on ajoute à ces variations de pratiques, une estimation différente du prix de sorafénib à partir d'une autre source de données (2 998,15€ TTC d'après Bdm\_IT versus 3 059,09€ d'après les auteurs à partir de la base Medic'AM) alors le RDCR est de 21 044,56€/QALY.

Ainsi, il n'est pas possible de conclure à la dominance de la stratégie SIRT sur sorafénib. Les résultats sont sensibles aux modifications de pratiques et de recours aux différents traitements. Les deux traitements SIRT et sorafénib ne sont, d'une part, pas significativement différents en termes de survie globale et de survie sans progression sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité restant à démontrer, et d'autre part, sont très proches en termes de coût.

## 7. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

### Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (**modifications apparentes** dans le rapport technique).

Les auteurs sont invités à justifier certains choix et, faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Horizon temporel : 20 ans	6 ans	3
Valeurs d'utilité différentes en post-progression entre les deux bras de traitement	Valeurs d'utilité identiques en post-progression entre les deux bras de traitement	26
Mesure et valorisation des coûts : étude de micro-costing se basant sur des avis d'experts, valorisation des séjours hospitaliers par le tarif du GHS	Etude de micro-costing de l'essai français SARAH	29

### Contexte

#### 1. Pourriez-vous expliciter davantage la stratégie thérapeutique et le positionnement de SIR-Spheres ?

*Explication de la question* : vous indiquez p.29 que les situations cliniques suivantes : toxicités majeures au traitement par TACE, dégradation de la fonction hépatique, progression locale, développement d'une thrombose portale ou apparition de métastases extra-hépatiques, correspondent à des indications revendiquées pour SIR-Spheres. Or les patients concernés par SIR-Spheres doivent notamment remplir les critères suivants : absence de métastases extra-hépatiques, absence d'occlusion complète du tronc porte.

De plus, il est mentionné à plusieurs reprises dans le rapport technique du modèle d'efficience (notamment p25) que « les indications revendiquées par Sir-Spheres concernent certains patients atteints de CHC au stade intermédiaire ou avancé, qui sont tous considérés en échec ou inéligible à des traitements curatifs » or dans la demande initiale d'extension d'indication SIR-Spheres se positionne chez les patients en échec ou inéligible à la « chimio-embolisation trans-artérielle » qui est un traitement palliatif (cf p15).

Par ailleurs, quelle est la stratégie thérapeutique des patients inéligibles à SIR-Spheres et sorafénib ?

#### 2. Pourriez-vous expliciter davantage la transposabilité des résultats de l'essai SARAH à la pratique française ?

*Explication de la question* : vous indiquez (dans le dossier médicotechnique) que les résultats de l'essai SARAH sont directement transposables en France à la population cible revendiquée pour SIR-Spheres. Or, 37,5% des patients inclus dans le groupe SIR-Spheres de l'essai SARAH présentent une occlusion complète du tronc porte et un pourcentage non précisé de patients présente une fonction hépatique dégradée ; ces critères étant des critères d'exclusion de l'indication revendiquée pour SIR-Spheres. Pourriez-vous discuter ce point ? Quel en est l'impact attendu sur les résultats d'efficacité et sur leur transposabilité dans le contexte français ?

### Choix structurants

Horizon temporel

**3. Compte tenu du mauvais pronostic vital des patients concernés et des résultats obtenus par la modélisation (99,9% des patients simulés sont décédés après 6 ans), il est attendu que l'analyse de référence prenne en compte un horizon temporel de 6 ans.**

#### Comparateurs

**4. Pourriez-vous justifier la non prise en compte du dispositif médical QuiremSpheres dans l'analyse de référence ?** Ce dernier est mentionné dans le tableau 1 « Caractéristiques techniques des dispositifs médicaux de SIRT » p16 du rapport médicotechnique mais ne figure nulle part dans le dossier médico-économique.

**5. Pourriez-vous justifier en quoi Therasphere ne pourrait pas être un comparateur pertinent chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire de stade BCLC B/C non éligible au sorafénib avec thrombose portale, ayant un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ?**

#### Population d'analyse

6. Pourriez-vous préciser sur quel(s) argument(s) se base(nt) les experts pour estimer que 700-800 patients pourraient bénéficier d'un traitement par SIR-Spheres, soit la moitié de la population cible ?

#### Modélisation

##### Population simulée

7. Pourriez-vous confirmer que la population revendiquée dans l'extension d'indication est la même que la population incluse dans l'essai SARAH ?

*Explication de la question : la population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai SARAH.*

*L'essai SARAH a pour objet de comparer l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie associées au traitement par radiothérapie interne sélective utilisant des microsphères d'yttrium-90 en résine par rapport au sorafénib, chez des patients atteints de CHC localement avancé. Il semble que la population de l'essai SARAH soit plus restreinte que celle concernée par la présente demande d'extension d'indication : les patients atteints de CHC intermédiaire en échec ou inéligibles au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle ne sont pas considérés.*

##### Données d'efficacité

8. Pourriez-vous préciser comment est définie la progression de la maladie dans l'essai SARAH ?

9. Pourriez-vous justifier pourquoi et à partir de quelle source les courbes de survie entre les deux bras de traitement ont été distinguées dans l'analyse exploratoire per protocole ? En effet, d'une part, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la survie globale dans l'analyse PP, comme dans l'analyse ITT. D'autre part, aucune donnée ne semble disponible pour la survie sans progression (résultat N/D dans le tableau 15 p.46).

##### Durée du traitement sous sorafénib

10. Concernant la durée de traitement sous sorafénib :

- a. Il semble qu'il y ait une erreur dans les titres de la figure 19 ou le la figure 20 p 85-86. Pourriez-vous préciser pourquoi les patients sous sorafénib, qu'ils soient dans le bras SIR-Spheres ou sorafénib, n'ont pas les mêmes durées de traitement ?
- b. Pourriez-vous indiquer les médianes des durées de traitement, en fonction du groupe traitement et les intervalles de confiance ?
- c. Comment sont intégrées les durées de traitement sous sorafénib dans le modèle ? Il est attendu que les durées de traitement de la population ITT soit prise en compte dans l'analyse de référence (il est indiqué p.85 : « La durée totale du traitement a été mesurée séparément pour les patients du bras sorafénib (population per protocole) »).

### Traitements post-progression

11. D'une manière générale, la méthode de prise en compte des traitements post-progression dans le modèle et de leurs conséquences n'est pas claire.

**a. Pourriez-vous détailler la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients en post-progression (traitements curatifs, traitements systémiques, traitements asymptomatiques adaptés, soins palliatifs) ?**

b. Les pourcentages indiqués dans le tableau 49 sur les traitements secondaires ne font pas 100%. Est-il possible que des patients ne reçoivent aucun traitement après la progression ? Ces patients reçoivent-ils un traitement symptomatique adapté ? Si oui, quels sont les coûts appliqués à ces patients ?

c. Pourriez-vous préciser comment est modélisé le traitement par sorafénib après progression dans les deux bras de traitement ? Quel est le pourcentage de patients devant arrêter sorafénib avant la progression, en fonction du bras de traitement ?

Quel est le pourcentage de patients ayant progressé mais poursuivant ce traitement, en fonction du bras de traitement ?

d. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité l'arrêt de sorafénib dès la progression du patient ?

e. Pourriez-vous préciser que deviennent les patients qui ont pu bénéficier d'un traitement secondaire potentiellement curatif (p46) ? Quel est l'impact en termes de survie globale ? Quelle dose de SIRT ont reçu les patients qui ont bénéficié de traitements curatifs ?

### Evénements indésirables

**12. Pourriez-vous confirmer que la récurrence possible des EI est bien prise en compte dans la modélisation ? Il est attendu que les EI soient pris en compte en nombre d'événements et pas en nombre de patients ayant eu au moins une fois l'événement.**

13. Pourriez-vous expliquer pourquoi la fréquence de survenue des événements indésirables est nettement supérieure dans l'essai SARAH par rapport à l'essai SIRveNIB (tableau 20 p.50) ?

14. Pourriez-vous expliquer pourquoi le taux d'EI de grade  $\geq 3$  par rapport aux EI tout grade est plus important dans le groupe SIR-Spheres que dans le groupe sorafénib (17,8% versus 14,5% - tableau 20 p. 50) ?

15. Les fréquences de survenue des EI indiqués dans le tableau 29 p.76 ne correspondent pas aux chiffres retrouvés dans le modèle Excel : par exemple, dans le tableau 29, il y a 123 événements de grade 1-2 liés à la fatigue dans le bras sorafénib ; ce chiffre est de 223 dans le fichier Excel onglet « Adverse event cost ». Pourriez-vous éclaircir ce point et modifier si nécessaire ?

16. Pourriez-vous justifier le fait de ne pas prendre en compte d'EI dans l'état post-progression ? Ce choix n'apparaît pas comme conservateur car 21,94% des patients du groupe SIR-Spheres sont sous sorafénib.

17. Pourriez-vous expliquer pourquoi [REDACTED] avec une dose SIRT <100 Gy par rapport aux patients recevant une dose > 100 Gy ?

18. Pourriez-vous préciser la notion suivante : « unité d'intérêt étant l'EI/EIG » p 75 ?

### Validation externe

**19. Pourriez-vous valider les résultats obtenus par le modèle en analyse de référence à partir des données de mortalité ou de progression connues sur la pathologie en France ?**

### Identification, mesure et valorisation des utilités

20. Pourriez-vous nous indiquer les taux de réponse aux questionnaires de qualité de vie à chaque temps d'observation ? Combien y a-t-il eu en moyenne de recueil par patient dans l'état postprogression et avec quel taux de réponse, dans chacun des bras traitement ?

21. Pourriez-vous nous fournir l'évolution dans le temps des scores d'utilité dans chaque bras de traitement ?



22. Pourriez-vous nous indiquer pourquoi les données de qualité de vie de l'essai SIRveNIB n'étaient pas disponibles ? Si les données sont disponibles, une analyse de sensibilité utilisant ces scores, pondérés par les scores de la population française, est attendue.

23. Pourriez-vous nous fournir la publication de Longworth et al. concernant l'algorithme de mapping pour transformer les données des questionnaires QLQ-C30 en questionnaire EQ-5D ? Quels autres algorithmes auraient pu être utilisés et pourquoi n'ont-ils pas été retenus ?

24. Pourriez-vous discuter de l'impact de la non inclusion des questions 29 et 30 du questionnaire QLQ-C30 de l'essai SARAH ? Pourriez-vous préciser sur quoi portaient ces deux questions d'ordre général ?

25. Concernant les valeurs d'utilité pré-progression : pourriez-vous expliciter pourquoi les valeurs d'utilité sont supérieures 100 jours après la randomisation par rapport au découpage temporel précédent, et ce dans les deux bras de traitement ?

**26. Concernant les valeurs d'utilité post-progression : pourriez-vous justifier le choix d'une utilité post-progression différente en fonction du traitement reçu précédemment et notamment d'une valeur d'utilité supérieure pour SIR-Spheres, alors qu'aucun EI postprogression n'est par ailleurs pris en compte ? Il est attendu, en analyse de référence (sauf argumentation solide), qu'une valeur d'utilité identique entre les deux bras de traitement soit appliquée dans l'état post-progression.**

### Identification, mesure et valorisation des coûts

La démarche générale, pour mesurer et valoriser les coûts, manque énormément de clarté et nécessite d'importantes précisions et modifications.

**27. Pourriez-vous présenter et joindre la publication de l'étude de coûts réalisée dans l'essai SARAH ?**

*Explication de la question : Vous mentionnez qu'une étude de coûts fondée sur la méthode de micro-costing a été réalisée dans l'essai SARAH, or nous n'avons retrouvé cette étude ni dans le rapport technique, ni dans les annexes, ni dans la bibliographie, ni dans la littérature publiée. L'essai SARAH étant réalisé uniquement en France, ces données nous semblent pertinentes pour renseigner la modélisation médico-économique.*

**28. Pourriez-vous mentionner clairement les différences entre le protocole de l'essai SARAH et la pratiques française ?**

*Explication de la question : Vous avez recours à des avis d'experts car vous mentionnez que l'essai SARAH ne reflète pas la pratique française. Il est clairement mentionné qu'il y a une différence de pratiques en ce qui concerne les interventions décalées pour les envahissements bi-lobaires. Cette différence de pratique justifie-t-elle de modifier la durée des séjours, la durée des interventions, les personnels présents, etc... à savoir toutes les mesures pour estimer les coûts d'administration ?*

*Notamment comment justifiez-vous le fait que la durée du traitement soit mesurée à [REDACTED] dans l'essai SARAH versus 1h09 pour les experts ? Les ressources mesurées dans l'essai SARAH sont quasiment toutes supérieures à celles estimées par les experts et repris dans le modèle (onglet « drugs cost » dans le modèle Excel). Comment justifiez-vous ces différences alors que l'essai SARAH a été réalisé dans des centres experts français ? Pourquoi ne pas modifier uniquement le nombre de micro-cathéters utilisés au cours de chaque procédure ?*

*Un tableau comparatif avec les éléments suivants, et pour chaque ressource consommée, serait très utile pour la compréhension : ressources consommées (en mentionnant la source), estimation quantitative dans l'essai SARAH (nombre, durée, fréquence,...), estimation quantitative des experts (nombre, durée, fréquence,...).*

*Les avis d'experts peuvent être acceptés quand aucune autre source de données de meilleure qualité n'est disponible. Il est toutefois préférable de les utiliser en analyse de sensibilité. Dans tous les cas, les avis d'experts doivent être formalisés et justifiés. Les résultats des interviews fournis en annexe ne sont pas retrouvés dans le rapport technique :*



- Dans le tableau 35 p.88, la durée du séjour hospitalier est la même pour l'évaluation prétraitement et le traitement, soit 1,7 jours. Or dans les interviews tableau 4 Annexe D, 9 experts sur 11 considèrent que l'évaluation pré-traitement s'effectue dans la journée (0 nuitée) alors que 6 experts sur 11 considèrent que le traitement nécessite une nuit d'hospitalisation.
- Dans le tableau 35 p.88, la durée de l'évaluation pré-traitement est de 1h15, or les experts l'estiment à 1h25.

*En raison de ces incohérences/incompréhensions, nous ne comprenons pas la source des hypothèses retenues pour mesurer les ressources consommées et les arguments qui ont conduit à ces choix. Cette incompréhension est accentuée par le fait que l'étude de coûts de l'essai SARAH ne soit pas disponible, ce qui ne permet pas d'avoir connaissance des coûts qui ont été estimés à partir de l'essai.*

*Par ailleurs, une méthode de micro-costing implique de collecter sur le terrain l'ensemble des ressources consommées (soins hospitaliers, ambulatoires, biens médicaux, transports, temps des personnes ayant l'intervention ou le traitement et temps des aidants) ce qui est, à priori, la source la plus fiable mais ne semble pas être le cas dans l'analyse que vous nous proposez, se fondant sur des avis d'experts.*

**29. En analyse de référence, il est attendu que l'estimation des coûts se base sur l'étude de micro-costing de l'essai français SARAH.**

*Explication de la question : l'étude de micro-costing de l'essai SARAH semble être la source de données françaises de meilleure qualité et générant le moins d'incertitude. Il est attendu que cette source soit utilisée pour mesurer et valoriser les coûts en analyse de référence, après avoir fait la preuve de la bonne qualité méthodologique de cette étude.*

*D'après les explications fournies dans le rapport, il semblerait que l'étude de micro-costing de l'essai SARAH ne porte que sur les épisodes de soins hospitaliers. Il est attendu que cette source soit utilisée pour mesurer et valoriser les coûts d'administration des traitements, le coût des traitements postprogression et les coûts pour prendre en charge les événements indésirables. Dans le cas où une ressource a été mesurée dans l'essai mais pas valorisée ou si un épisode de soins n'a pas été mesuré dans l'essai (comme par exemple les soins de ville pour le suivi), alors la valorisation à partir des coûts de production des GHM via l'ENC ou par les tarifs des actes est acceptable, même si les autres épisodes hospitaliers sont valorisés par micro-costing. En revanche, la valorisation des séjours hospitaliers par le tarif du GHS n'est pas recommandée conformément avec la perspective retenue pour l'analyse.*

**30. En analyse de sensibilité, il est attendu une analyse testant les différences mises en évidence et argumentées entre l'essai clinique SARAH et la pratique courante.**

*Explication de la question : les différences entre l'essai clinique SARAH et la pratique courante doivent être clairement identifiées et argumentées. Il est attendu que les postes de soins et ressources consommées concernées soient clairement identifiées. Si des avis d'experts sont utilisés pour modifier certaines hypothèses, ceux-ci doivent être formalisés et la méthodologie adoptée doit être présentée de manière transparente (présentation des noms des experts, de leurs spécialités et de leurs potentiels liens d'intérêt ; présentation du questionnaire adressé aux experts, de l'analyse et de la discussion des résultats, de la méthode d'agrégation des résultats, et discussion de la représentativité du panel d'experts interrogés).*

**31. En analyse de sensibilité il est attendu une analyse testant les coûts de production des GHM à partir de l'ENC 2015.**

*Explication de la question : en analyse de sensibilité, il est attendu une analyse testant l'estimation des coûts, notamment les coûts d'administration du traitement par SIR-Spheres, par les coûts de production des GHM via l'ENC 2015. Le GHM pris en compte dans l'analyse proposée dans le rapport est le GHM 17K091. La source utilisée et la méthodologie adoptée pour sélectionner ce GHM ne sont pas claires. Pourquoi avoir sélectionné le même GHM pour l'évaluation pré-traitement et le traitement ? Pourquoi ce GHM est-il différent de celui pris en compte dans l'étude de micro-costing (GHM 07M061) ? Une analyse des dispositifs SIR-Spheres déjà implantés en 2017 et 2018 dans l'indication précédente, à partir des données PMSI, pourrait être menée pour appuyer les GHM sélectionnés et leur répartition.*

32. Pourriez-vous confirmer qu'aucune anesthésie est nécessaire pour l'évaluation pré-traitement et le traitement ? Dans le cas contraire, il est attendu que les coûts liés à l'anesthésie soient pris en compte dans l'analyse de référence (se fondant sur le micro-costing de l'essai SARAH) mais aussi dans les analyses de sensibilité.
33. Dans l'essai SARAH, 22% des patients ne prennent pas SIR-Spheres après l'évaluation prétraitement. Pourriez-vous préciser le traitement pris par ces patients ? Sont-ils tous traités par sorafénib ? Si oui, pourquoi les pourcentages dans le tableau 58 p.113 ne font pas 100% (78%+11% = 89%) ? Si ces patients ne reçoivent ni SIR-Spheres, ni sorafénib, quels coûts de traitements symptomatiques et de suivi sont appliqués ? Le choix de n'appliquer aucun coût à ces patients n'apparaît pas comme conservateur et ces coûts doivent être pris en compte dans l'analyse de référence.
34. Pourriez-vous préciser quelles sont les proportions de retraitement par SIR-Spheres utilisées en analyse de référence (tableau 33 p.84) ?
35. Concernant le matériel d'embolisation nécessaire à l'évaluation pré-traitement, pourriez-vous préciser la source utilisée pour valoriser les dispositifs ? Les tarifs disponibles sur la LPP sont différents de ceux présentés dans le 1<sup>er</sup> tableau p.92.
36. Concernant les coûts de suivi :
- Pourriez-vous nous indiquer si ces coûts ont été mesurés et valorisés dans l'étude de micro-costing de l'essai clinique SARAH ? Si oui, il est attendu que ces coûts soient pris en compte dans l'analyse de référence.
  - Vous mentionnez p.89 que la fréquence et le type d'examen se basent sur des protocoles de soins en vigueur en pratique courante. Pourriez-vous nous préciser sur quelles recommandations de prise en charge s'appuient ces protocoles de soins ?
  - Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité la prise en compte de coûts de suivi dans l'état post-progression ?
37. Concernant les traitements secondaires :
- Vous indiquez que pour 2/3 des patients ayant reçu une transplantation hépatique, une hospitalisation est observée dans l'essai SARAH. Pourriez-vous préciser la prise en charge réalisée pour le tiers restant de patients ayant une transplantation hépatique. Une transplantation hépatique ne nécessite-t-elle pas toujours une hospitalisation ?

*Explication de la question : le paragraphe concernant la source pour mesurer les ressources consommées pour une transplantation, soit 2/3 des patients de l'essai SARAH ayant eu une transplantation hépatique, n'est pas clair. D'après le tableau 17 p.46, 2 patients dans le groupe SIR-Spheres et 1 patient dans le groupe sorafénib ont eu une transplantation hépatique en postprogression. Pourquoi ne pas mesurer les coûts associés à la transplantation hépatique sur la base de ces 3 patients ? La même question se pose pour la mesure des coûts associés à la résection chirurgicale (3 patients dans le groupe SIR-Spheres).*

- Dans les tableaux 41 et 42 p.94, pourriez-vous préciser pourquoi 2 GHM identiques ont un coût différent ? Par ailleurs, la méthodologie utilisée pour valoriser le coût du GHM n'est pas claire. Pourriez-vous expliquer à quoi correspondent les termes « durée de réa. » et « coût réa. » ?
  - Pourriez-vous préciser pourquoi les coûts associés à l'ablation par radiofréquence n'ont pas pu être estimés à partir de l'essai SARAH, alors que ce traitement a concerné davantage de patients (8 patients dans l'essai SARAH) que la transplantation hépatique ou la résection chirurgicale ?
  - Pourriez-vous préciser la source utilisée pour identifier les GHM de chimioembolisation trans-artérielle et de destruction percutanée par radiofréquence ?
  - Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité une hypothèse prenant en compte des traitements secondaires identiques entre les deux groupes SIR-Spheres et sorafénib ?
38. Concernant la valorisation des événements indésirables :
- Pourriez-vous préciser les GHM concernés par les différents EI pris en compte ? Il est attendu que la valorisation de séjours soit réalisée par le coût de production via l'ENC 2015.

b. Pourriez-vous discuter le fait de prendre en compte les estimations de coûts des EIG provenant de la littérature à partir du moment où moins de 4 événements ont été observés dans l'essai SARAH ?

c. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité l'intégration dans le modèle de tous les coûts des EIG estimés dans le tableau 47 p. 98 ?

d. Pourriez-vous réaliser une analyse de sensibilité testant la prise en compte d'une hospitalisation pour chaque EI de grade 3 et 4, et non une hospitalisation pour 59,6% de ces EI ?

39. Pourriez-vous détailler le calcul des coûts de fin de vie (GHM associé, quelle valorisation) ?

**40. Pourriez-vous présenter le coût unitaire total pour chaque poste de coût ?**

### **Analyse de sensibilité et exploration de l'incertitude**

**Des modifications de l'analyse de référence étant demandées, il est attendu que l'ensemble des résultats correspondant à la nouvelle analyse de référence soit fourni, ainsi que les analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et en scénario.**

41. Lorsque la métrique du BMN est utilisée, pourriez-vous indiquer le pourcentage de variation du BMN par rapport à la valeur obtenue dans l'analyse de référence ?

**42. Sauf erreur de notre part, les résultats des analyses en scénario testant des modifications d'hypothèses de l'analyse de référence n'ont pas été retrouvés dans le rapport (par exemple utilité post-progression identique entre les deux bras de traitement, traitements secondaires en post-progression identiques entre les deux bras de traitement, arrêt du Sorafénib en post-progression, estimation des coûts par une autre méthode, etc...).**

**Pourriez-vous nous les fournir ? Il est attendu que tous les résultats des analyses de sensibilité associés à l'analyse de référence, soient présentés. La conclusion seule, indiquant que le résultat n'est pas modifié, n'est pas suffisante.**

43. Sauf erreur de notre part, les résultats de l'analyse exploratoire sur la sous-population excluant les patients avec occlusion complète du tronc porte ne sont pas retrouvés dans le rapport. Pourriez-vous nous les fournir ?

44. Pourriez-vous préciser ce que signifie l'ASD sur les utilités (quel paramètre et quelles valeurs sont testés) et interpréter l'impact important sur les résultats ?

**Des analyses de sensibilité supplémentaires sont attendues :**

a. Horizon temporel correspondant à la fin de la durée de suivi de l'essai SARAH ;

b. Horizon temporel de 10 ans ;

c. Test d'un modèle de Weibull pour l'ajustement et l'extrapolation de la courbe de survie globale poolée ;

d. Prise en compte des courbes Kaplan-Meier pour la survie globale poolée jusqu'à la fin de la durée de l'essai, puis extrapolation par une loi paramétrique, plutôt que l'ajustement par une loi paramétrique sur tout l'horizon temporel ;

e. Arrêt du sorafénib dès la progression du patient ;

f. Test des scores d'utilité rapportés à l'étranger par état de santé ;

g. Test d'une valeur unique d'utilité dans l'état pré-progression (sans prendre en compte de découpage temporel) ;

h. Variation du prix de SIR-Spheres ;

i. Variation du prix de sorafénib ;

j. Prise en compte des variations de pratiques entre l'essai SARAH et la pratique française ;

k. Estimation des coûts, notamment les coûts d'administration du traitement par SIR-Spheres, par les coûts de production des GHM via l'ENC 2015 ;

l. Prise en compte des coûts liés à l'anesthésie ;

m. Prise en compte d'un coût de suivi dans l'état post-progression ;

n. Traitements secondaires identiques entre les deux groupes SIR-Spheres et sorafénib ;

o. Intégration dans le modèle de tous les coûts des EIG estimés dans le tableau 47 p. 98 ;

p. Prise en compte d'une hospitalisation pour chaque EI de grade 3 et 4.

<b>Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée</b>	<b>Questions correspondantes</b>
Horizon temporel jusqu'à la fin de la durée de suivi de l'essai SARAH	45a
Horizon temporel 10 ans	45b
Modèle de Weibull pour l'ajustement et extrapolation de la courbe de survie globale poolée	45c
Courbes Kaplan-Meier pour la survie globale poolée jusqu'à la fin de la durée de l'essai, puis extrapolation par une loi paramétrique	45d
Arrêt du sorafénib dès la progression du patient	11d, 45e
Scores d'utilité rapportés à l'étranger par état de santé	45f
Valeur unique d'utilité dans l'état pré-progression	45g
Variation du prix de SIR-Spheres	45h
Variation du prix de sorafénib	45i
Variations de pratiques entre l'essai SARAH et la pratique française	30, 45j
Estimation des coûts de production des GHM via l'ENC 2015	31, 45k
Prise en compte des coûts liés à l'anesthésie	32, 45l
Prise en compte d'un coût de suivi dans l'état post-progression	36c, 45m
Traitements secondaires identiques entre les deux groupes	37e, 45n
Intégration dans le modèle de tous les coûts des EIG	38c, 45o
Prise en compte d'une hospitalisation pour chaque EI de grade 3 et 4	38d, 45p

## Bibliographie

- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- Arrêté du 14 février 2017 portant inscription de SIR-SPHERES de la société SIRTEX MEDICAL EUROPE GmbH au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/2/14/AFSS1704672A/jo/texte>
- Shi J, Lai ECH, Li N, Guo W-X, Xue J, Lau WY, et al. Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2073–80.
- Blanc J-F, Barbare JC, Baumann A-S, Boige V, Bouattour M, Boudjema K, et al. Carcinome hépatocellulaire. In: *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 11]. Available from: [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
- Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Apr 11]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818302150>
- Raoul J-L, Gilibert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective. *Liver Cancer*. 2014;3(2):119–124.





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)