



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

QINLOCK (ripréтинib)

Patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib

Validé par la CEESP le 19 juillet 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	3
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	4
1.1.4. Conclusion de la commission	4
1.1.5. Données complémentaires	5
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	7
3. Complément B. Tableaux de synthèse	9
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	9
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	18
4. Compléments de l'analyse de l'efficience	21
4.1. Essai clinique	21
4.2. Choix structurants	22
4.3. Modélisation	22
4.3.1. Estimation des courbes de survies	22
4.3.2. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	26
4.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	27
4.4.1. Mesure et valorisation des coûts	27
4.5. Validation	34
4.5.1. Validation externe	34
Table des annexes	36
Table des illustrations et des tableaux	44
Références bibliographiques	46
Abréviations et acronymes	47

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Deciphera, soutient une demande de première inscription de QINLOCK (riprétinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase (ITK), dont l'imatinib. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 18/11/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à environ 180 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU était de 334,58 € HT.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) importante (II) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 122 016 €/QALY *versus* les soins de support au prix de [REDACTED] euros PPTTC par boîte de 90 comprimés retenu dans la modélisation – **invalidé par la CEESP**.

L'industriel ne revendique pas d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de QINLOCK (riprétinib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

1.1.1.3. Autre indication et extension à venir

Aucune étude n'est susceptible de donner lieu à une extension d'indication.

1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficience du riprétinib associé aux soins de support (*Best Supportive Care*, BSC) en comparaison aux soins de support associé au placebo dans le traitement des patients atteints de GIST avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois ITK, dont l'imatinib.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du riprétinib associé aux soins de support dans la population analysée soulève 1 réserve majeure, 6 réserves importantes et 1 réserve mineure.

- La réserve majeure porte sur l'absence d'ajustement de l'estimation de la survie globale du bras riprétinib + soins de support sur la poursuite du traitement. Ce choix est incohérent avec la pratique clinique attendue, et avec la mise en œuvre dans le bras comparateur d'un ajustement de l'estimation de la survie globale sur le *switch* de traitement chez les patients en progression, et a pour conséquence de surestimer le bénéfice attribuable au produit.
- Les réserves méthodologiques importantes portent respectivement sur l'absence de documentation de la représentativité de la population simulée, sur l'hypothèse de persistance de l'effet traitement sans exploration de l'incertitude, sur la modélisation non conservatrice de la durée de traitement, sur la fragilité de la méthode d'estimation des scores d'utilité par états de santé, sur l'imprécision entourant l'identification, la mesure et la valorisation des coûts, et enfin sur l'absence de validation externe des résultats. Ces réserves sont détaillées avec la réserve méthodologique mineure, ci-après, dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'analyse coût-résultat est invalidée par la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation de la survie globale du riprétinib + soins de support, incohérente et non conservatrice, en dépit des orientations suggérées à l'occasion de l'échange technique.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.1.4. Conclusion de la commission

- Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que l'efficience du riprétinib associé aux soins de support, dans la population pour laquelle le remboursement est sollicité, n'est pas démontrée en raison de la réserve méthodologique majeure relative à la méthode d'estimation de la survie globale du traitement évalué.
- La Commission souhaite attirer l'attention sur la différence entre les modalités de poursuite du traitement dans l'essai clinique pivot, qui permettait le maintien et l'augmentation de dose après progression, et les termes de l'autorisation de mise sur le marché, recommandant la poursuite aussi longtemps qu'un bénéfice est observé. Compte-tenu de cette différence, l'estimation de la durée de traitement en pratique courante pourrait être approchée par la durée de la survie sans progression.
- D'une manière générale, lorsque des écarts, ayant un effet suggéré sur l'efficacité des produits évalués, sont observés entre les modalités de traitement dans l'essai et dans la pratique attendue, la Commission souligne la nécessité de discuter de la mise en œuvre de méthodes d'ajustement adéquates et robustes, afin d'estimer l'effet propre des produits, permettant ainsi d'établir les conditions de l'efficience en pratique courante.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter les caractéristiques et la survie des patients traités en France.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

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 sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
L'horizon temporel retenu (10 ans), reposant sur un argumentaire fragile, est source d'incertitude.	-		
Représentativité de la population simulée à la population française non documentée.		+	
Modélisation			
Hypothèse de persistance de l'effet traitement relatif formulée sur l'entièreté de l'horizon temporel, sans exploration de l'incertitude associée.		+	
Modélisation de la durée de traitement du riprétinib à partir de la SSP plutôt que de la TTD sous-estimant les coûts d'acquisition des traitements.		+	
Absence d'ajustement de l'estimation de la SG du bras riprétinib + BSC sur la poursuite du traitement chez les patients en progression, choix incohérent avec la pratique clinique attendue et l'ajustement sur le <i>switch</i> pourtant réalisé pour l'estimation de la SG du bras comparateur, ce qui surestime le bénéfice attribuable au produit.			++
Mesure et valorisation des états de santé			
Scores d'utilité à interpréter avec précaution, compte-tenu de la méthode mise en œuvre et de la considération uniquement des patients censurés, dont l'impact sur les résultats est inconnu, mais toutefois circonscrit par le différentiel observé entre états de santé.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Identification mesure et valorisation des coûts imprécises, et fragile s'agissant notamment de l'estimation des coûts de suivi à travers une étude étrangère dont la comparabilité à la pratique française n'a pas été discutée.		+	
Validation externe			
Absence de validation externe des résultats.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2 : Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	QINLOCK (ripréтинib) 50mg, boîte de 90 comprimés
Laboratoire	Deciphera Pharmaceuticals (France) SAS
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 18/11/2022 dans le traitement des patients adultes atteints d'une GIST avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins ITK, dont l'imatinib.
Indication demandée au remboursement	Traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois ITK, dont l'imatinib.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante (II) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament orphelin, 12/10/2017
ATU et accès précoce	ATU nominative depuis le 01/10/2019 (103 patients traités). Accès précoce depuis le 18/02/2022. Indication identique à l'indication de l'AMM et à celle demandée au remboursement.
Indemnité maximale d'ATU	334,58 € TTC (327,70 € HT)
Population cible	Population cible : 180 patients
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € TTC pour une durée moyenne d'environ 6 mois
CA annuel	CA dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 2 ans) TTC
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 3 : Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de QINLOCK est le ripretinib, un inhibiteur de tyrosine kinase « switch control » de nouvelle génération qui inhibe de manière large les tyrosine kinases KIT et PDGFR α . Le ripretinib agit selon un double mécanisme d'action innovant et unique en régulant la poche de commutation (« kinase switch pocket ») et la boucle d'activation (« activation loop »).
Pathologie concernée	Les GIST représentent la forme la plus fréquente des sarcomes des tissus mous se développant à partir des cellules mésenchymateuses de l'organisme. Les GIST sont rares (incidence annuelle estimée à 1/100 000) et représentent entre 1 et 3% de tous les cancers gastro-intestinaux. Environ 40% des GIST localisées au moment de leur détection vont produire des métastases qui engagent le pronostic vital. La majorité des GIST présente des mutations primaires du gène KIT (80 à 85% des cas), retrouvées au niveau de l'exon 9 et de l'exon 11. Les mutations primaires du gène codant pour PDGFR α sont moins fréquentes (5 à 10% des cas).
Prise en charge thérapeutique	Il n'existe pas de traitement standard après la 3 ^e ligne. La seule option pour les patients atteints de GIST avancés qui ne tolèrent pas l'imatinib, le sunitinib et le régorafénib, ou dont la maladie progresse sous ces traitements, est les thérapies expérimentales dans le cadre d'essais cliniques.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Le riprétinib constitue le traitement de choix de 4 ^e ligne des GIST avancées après échec ou en cas d'intolérance à imatinib, sunitinib et regorafenib.

3. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience du riprétinib + soins de support en comparaison aux soins de support + placebo dans le traitement des patients atteints de GIST avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois ITK, dont l'imatinib.	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent à la demande de remboursement et à l'AMM.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) + analyse coût-utilité (ACU)	Conforme au guide méthodologique.	Pas de réserve
Perspective : collective <i>Analyse de sensibilité : perspective système de santé (RDCR -2%)</i>	Le choix de l'industriel de retenir une perspective collective fait l'objet des limites suivantes : – l'intégration des aidants à l'analyse ne se fait qu'à travers les coûts, sans discussion ou intégration des effets sur la santé à travers la qualité de vie ; – la source de donnée considérée pour documenter et valoriser ce coût traduit des coûts indirects (cf. section portant sur la mesure et valorisation des coûts), et qui conformément aux recommandations du guide méthodologique ne devraient pas être intégrés à l'analyse de référence. Ce choix est toutefois conservateur en comparaison à une perspective restreinte au système de santé.	Pas de réserve
Horizon temporel : durée déterminée de 10 ans <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +22%), 15 ans (RDCR -7%)</i>	L'horizon temporel choisi paraît élevé au regard des données connues sur l'histoire naturelle de la maladie, faisant état d'une médiane de survie globale (SG) inférieure à 18 mois à partir de la 3^{ème} ligne (HAS 2022, Autorisation accès précoce de riprétinib). De plus, les arguments avancés par l'industriel pour justifier son choix ne sont pas convaincants : – Les études économiques identifiées dans la revue de littérature sont de types différents (ACU, ACE, fardeau de la maladie) et concernent majoritairement des traitements antérieurs à la 4^e ligne ;	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Les résultats simulés par le modèle pour le bras riprétinib + BSC (9% de patients en vie à 10 ans), reposent sur des choix de modélisation critiquables (cf. sections ci-après). Compte-tenu de ces éléments, l'extrapolation des résultats est incertaine sur un horizon temporel de 10 ans.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -5%), 1% (RDCR -3%), 4,5% (RDCR +4%)	Conforme au guide méthodologique.	Pas de réserve
Population d'analyse : il s'agit de la population de l'AMM, soit les patients atteints de GIST avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.	Acceptable, la population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée.	Pas de réserve
Options comparées : aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle de riprétinib dans l'indication visée, soit à partir de la 4^e ligne après 3 ITK, dont l'imatinib. L'ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) et le NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) recommandent le riprétinib en 4^e ligne de traitement chez les patients en progression après imatinib, sunitinib et regorafenib. Les options comparées telles que présentées par l'industriel sont : - Intervention évaluée : riprétinib ; - Intervention comparée : soins de support (BSC). Les BSC correspondent à un ensemble de médicaments utilisés pour traiter les symptômes du GIST tels que les douleurs, les troubles gastro-intestinaux et émotionnels, l'anémie, les infections...	Compte-tenu des données de l'essai INVICTUS mobilisées dans la modélisation (cf. données cliniques) et des recommandations de prise en charge dans l'indication, les options comparées dans le modèle sont : - Intervention évaluée : riprétinib + BSC ; - Intervention comparée : BSC + placebo. Un éventuel effet placebo sur l'efficacité et sur la tolérance n'est pas discuté.	Pas de réserve

Modélisation

Population simulée : les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population de l'essai clinique pivot INVICTUS ; âge moyen : 60,1 ans ; ratio hommes/femmes : 1,3 (57% hommes et 43% femmes). Analyse de la représentativité : d'après l'avis d'un expert, la population incluse dans l'essai INVICTUS serait comparable à celle des autres études récentes dans des lignes avancées en matière de caractéristiques cliniques (essai Right, Voyager, Pazogist...).	- La représentativité de la population simulée à la population française n'est pas documentée. - Le laboratoire n'a pas précisé s'il avait interrogé les réseaux NetSARC et EURACAN en vue de collecter des données descriptives agrégées afin de conforter la similitude des populations (âge, statut de performance, etc.). - Le compte-rendu de l'unique expert clinicien interrogé n'a pas été joint. Cela ne permet pas de réduire l'incertitude concernant la transposabilité de la population simulée.	Importante
---	---	------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Modèle : Modèle de survie partitionnée États du modèle : 3 états de santé – « Survie sans progression » (SSP) ; – « Survie post-progression » (SPP) ; – Décès.	Le choix d'un modèle de survie partitionnée et de ses états est adapté, compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, de la simulation d'une 4^e ligne de traitement, des gains du riprétinib sur la survie, et de la maturité des données de la SSP (60% et 84%, des événements ont été observés respectivement pour le bras riprétinib et pour le bras placebo).	Pas de réserve
Événements intercurrents Effets indésirables (EI) : – Le modèle prend en compte les EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai pivot INVICTUS et survenant chez au moins 5% des patients. – Les EI ont un impact sur l'utilité et les coûts modélisés en une fois au 1^{er} cycle du modèle. Arrêts de traitement : – La poursuite du traitement n'étant pas attendue en France en pratique courante, il a été supposé que la survie sans progression (SSP) soit égale au temps jusqu'à l'arrêt du traitement. • Au cours de l'essai pivot INVICTUS, les patients ayant progressé pouvaient continuer le riprétinib (non recommandé dans l'AMM) à la même dose s'ils présentaient un bénéfice clinique (150mg 1x/j), doubler de dose (150mg 2x/j) ou arrêter le traitement. – Au gel de base de 2020, 65 patients avaient progressé sous riprétinib + BSC, parmi ces derniers 66% ont poursuivi le traitement avec un doublement de la dose et 34% ont poursuivi à la même dose ou arrêté le traitement (Zalcberg <i>et al.</i> 2021).	Effets indésirables – Le choix d'un seuil d'incidence de 5% n'est pas discuté et son impact sur les résultats n'est pas connu. – La récurrence des EI n'est pas prise en compte. – L'intégration des EI au 1^{er} cycle n'est pas discutée au regard de la durée de résolution des EI intégrés. Arrêts de traitement – Le choix de considérer la SSP, comme proxy de la durée de traitement du riprétinib + BSC plutôt que la TTD, n'est pas approprié, puisque la poursuite du traitement est observée dans l'essai chez une majorité des patients ayant progressé (au gel de base de 2020), et que l'estimation de la SG n'est pas ajustée sur cette pratique (<i>cf.</i> section méthode d'estimation des courbes de survie). Cette discordance, entre la simulation des arrêts de traitement à partir de la SSP, et l'estimation de la courbe de la SG, est de nature à favoriser le produit en sous estimant les coûts liés à l'acquisition des traitements.	Importante
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10 ans Cycles : 4 semaines, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation : – extrapolation des données de survie (SSP et SG) issues de l'essai INVICTUS par ajustement d'une fonction paramétrique ; – effet traitement relatif supposé maintenu dans le temps.	– L'extrapolation des données de survies issues de l'essai INVICTUS par ajustement d'une fonction paramétrique est justifiée au regard des taux d'événements observés. – La plausibilité clinique de l'hypothèse de persistance de l'effet n'est pas justifiée et n'est pas testée à travers des analyses de sensibilité, conformément au guide méthodologique et en dépit des questions de l'échange technique.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données : – Essai pivot INVICTUS : essai clinique de phase III contrôlé versus placebo en association aux soins de support, randomisé en double aveugle, multicentrique, conduit sur 129 patients (cf. Figure 1), ayant comme critère : • Critère de jugement principal : SSP - Après progression, le protocole de l'essai permettait, d'une part le switch de traitement pour les patients du bras placebo + BSC (68% des patients), et d'autre part la poursuite du traitement pour les patients du bras riprétinib + BSC (66% de doublement de dose et 34% à la même dose ou interruptions du traitement). • Critères de jugement secondaires hiérarchisés - Pourcentage de réponse globale (ORR, réponse complète ou partielle confirmée et évaluée de manière indépendante, en aveugle et centralisée) - Survie Globale (OS, <i>overall survival</i>). Méthode d'estimation SSP Extrapolation par une fonction paramétrique • Hypothèse de proportionnalité des risques non retenue après inspection visuelle des courbes logarithmiques de risque cumulatif (cf. Figure 4) et du test de corrélation ($p < 0,05$) des résidus de Schoenfeld (cf. Figure 5), conduisant à développer des modèles d'ajustement indépendants. • Sélection d'une distribution log-logistique, similaire pour les deux bras, à partir des scores d'ajustement statistique AIC et BIC combinés (cf. Tableau 4 et Figure 6). <i>Analyses de sensibilité : distribution log-normale (RDCR -6%)</i> SG Ajustement des courbes de SG – Bras BSC + placebo : compte-tenu des taux de switch observé, il a été décidé d'ajuster la SG sur le switch afin d'estimer une SG	Sources de données Compte-tenu de l'absence de démonstration d'un bénéfice statistiquement significatif sur l'ORR dans l'essai INVICTUS, la séquence hiérarchique a été interrompue, et les bénéfices en matière de SG ne sont pas formellement démontrés. C'est pourquoi une analyse de sensibilité en scénario simulant une absence d'effet traitement sur la SG avait été demandée par le service lors de l'échange technique, mais n'a pas été réalisée par l'industriel. Méthode d'estimation SSP – La méthode d'estimation des courbes de SSP et l'exploration de l'incertitude associée sont acceptables. SG – Bras BSC + placebo : ajustement de la courbe de survie du bras placebo de l'essai pivot sur le switch • Compte-tenu des taux de switch observés et de la pratique clinique attendue, l'ajustement sur le switch entrepris est nécessaire. – Choix de la méthode d'ajustement sur le switch : • Le cheminement ayant conduit au choix de l'approche retenue a été convenablement décrit. L'approche en deux étapes finalement retenue semble être la plus appropriée, bien qu'elle repose sur un effectif réduit et une hypothèse forte d'absence de facteur de confusion non mesuré susceptible d'avoir un effet sur le changement de traitement. - Une attention particulière a ainsi été portée sur la durée entre laquelle la progression est rapportée et le switch de traitement ; une durée importante entre ces deux durées pouvant suggérer que le temps puisse être considéré comme un facteur de	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
attribuable uniquement aux BSC. Plusieurs méthodes d'ajustement ont été envisagées : l'approche dite en « deux étapes », les estimateurs pondérés par probabilité inverse (IPCW) et le <i>Rank Preserving Structural Failure Time model</i> (RPSFTM). Un courrier rédigé par le consultant externe sur lequel s'est appuyé le laboratoire pour identifier la méthode d'ajustement la plus appropriée a été joint au dossier. – L'IPCW a d'emblée été écarté en raison de la taille de l'échantillon et de la forte proportion de patients du bras placebo qui ont switché (pour rappel s'élevant à 68%). – La méthode RPSFTM n'a pas été retenue, car elle repose notamment sur une hypothèse sous-jacente d'effet commun du traitement à tous les patients, dont la vérification a été jugée peu probable par l'industriel en raison du protocole de l'essai, permettant le switch uniquement après progression. Par ailleurs, la qualité d'ajustement par la méthode RPSFTM a été jugée non concluante et les résultats associés peu robustes. – Finalement l'ajustement de la courbe de SG du bras placebo, par la méthode dite en deux étapes, a été retenue (cf. Figure 7 et Tableau 5) • Covariables retenues : temps jusqu'à progression, statut de performance ECOG, âge et qualité de vie. • Prise en compte des recensures. <i>Analyses de sensibilité : pas d'ajustement sur le switch (RDCR +54%) ; modèle complexe avec une méthode en 2 étapes sans recensure (RDCR +1%) ;</i> – Bras riprétinib + BSC : absence d'ajustement de la courbe de SG sur la poursuite du traitement en analyse de référence. <i>Analyses de sensibilité : ajustement de la courbe de survie du bras riprétinib + BSC de l'essai pivot sur la poursuite du traitement (RDCR +31%)</i> Extrapolation par une fonction paramétrique • Hypothèse de proportionnalité des risques non retenue après inspection visuelle des courbes logarithmiques de risque cumulatif (cf. Figure 8) et du test de corrélation ($p < 0,05$) des résidus de	confusion. La durée moyenne observée est de 2,72 semaines, qualifiée de faible – donnée issue de la lettre du consultant externe et non rapportée dans le rapport technique – réduit le risque que le temps soit considéré comme un facteur de confusion. – À noter toutefois que la comparaison des caractéristiques des patients, ayant switché ou non, n'a pas été suffisamment approfondie par l'industriel (seuls le temps jusqu'à progression et le score ECOG ont été documentés), et que la robustesse de la méthode dans le contexte d'un effectif réduit n'a pas été discutée. – <i>Sélection des covariables :</i> • La sélection des facteurs de confusion et leur exhaustivité n'ont pas été suffisamment discutées. – Bras riprétinib + BSC : aucun ajustement de la SG n'a été appliqué en analyse de référence en dépit de la demande formulée par le service lors de l'échange technique. Ce choix n'a pas été justifié par l'industriel. • Pour rappel, dans l'essai INVICTUS, la poursuite et l'augmentation des doses en cas de progression étaient autorisées dans le groupe traité par riprétinib (66% des patients ayant progressé ont suivi un plan d'augmentation de doses). • Toutefois, d'après les propos de l'industriel et le RCP du produit (traitement « poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice est observé »), la poursuite du traitement au-delà de la progression de la maladie n'est pas une pratique attendue en France. Dans ce contexte, l'ajustement de la SG sur la poursuite du traitement est requis afin de d'estimer un effet propre du riprétinib en 4e ligne de traitement, en accord avec l'objectif de l'analyse. Cet ajustement, qui de surcroît avait été recommandée par le consultant externe du laboratoire, aurait permis une modélisation cohérente avec l'estimation de la durée de traitement sous riprétinib à partir de la SSP, et l'ajustement réalisé sur le <i>switch</i> dans le bras placebo + BSC. • Aucun élément permettant de discuter de l'impact attendu de la poursuite du traitement sur la SG n'a été apporté par l'industriel. Cependant, au vu de la Figure 3, un effet dose semble s'observer, laissant suggérer que l'absence d'ajustement surestime le bénéfice attribuable au produit. • L'ajustement sur la poursuite du traitement est introduit uniquement à travers une analyse de sensibilité en scénario, conduisant à une augmentation importante du RDCR (+31%). Toutefois, la méthode appliquée n'ayant pas été suffisamment décrite et discutée, sa conformité n'est pas garantie ce qui limite la portée de cette analyse de sensibilité.	Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Schoenfeld (cf. Figure 9), conduisant à développer des modèles d'ajustement indépendants. Sélection d'une distribution log-logistique, similaire pour les deux bras, à partir des scores d'ajustement statistique AIC et BIC combinés (cf. Tableau 6 et Figure 10) <i>Analyses de sensibilité : distribution log-normale (RDCR -5%)</i>	Extrapolation par une fonction paramétrique - Le choix de la distribution se fonde uniquement sur les critères d'ajustement statistiques, avec une exploration de l'incertitude limitée : la distribution exponentielle (3^e rang), moins favorable au produit évalué et tout aussi plausible que la fonction log-logistique, n'a pas été présentée en analyse de sensibilité, en dépit de la demande adressée en échange technique.	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents - Effets indésirables : les EI pris en compte et leur probabilité d'occurrence au premier cycle sont présentés dans le Tableau 7. - Durée de traitement : estimée à partir de la courbe de Kaplan-Meier de la SSP de l'étude INVICTUS et extrapolée via la fonction log-logistique. Les courbes de SSP et de <i>Time to treatment discontinuation</i> (TTD) sont présentées dans la Figure 11.	- EI : acceptable. - Durée de traitement : cf. événements intercurrents.	Pas de réserve
Validation		
Validation interne : - Vérification des calculs ainsi que l'évaluation de la validité des résultats prédits en testant des valeurs extrêmes. - Seules les données de survie estimées par le modèle ont été comparées aux courbes de KM de l'essai pivot INVICTUS jusqu'à la semaine 130 au maximum (cf. Tableau 19 et Tableau 20). Aucune donnée n'est présentée au-delà de la 130^{ème} semaine. Validité externe : bien que des données provenant d'autres études de phase III dans les GIST avancés soient disponibles (les études A618-1004 [sunitinib] et GRID [regorafenib]), ces études n'ont pas été présentées, car elles portaient sur des lignes de traitement antérieures et n'incluaient pas de bras de traitement par ripretinib pour valider l'extrapolation.	- Les éléments présentés par l'industriel ne permettent de valider les projections du modèle que sur la durée de l'essai clinique. Au-delà, il subsiste une incertitude importante, d'autant plus que la modélisation de la SG repose en partie sur des hypothèses jugées favorables au riprétinib. - Certaines études mentionnées par l'industriel auraient potentiellement pu être mobilisées à des fins de validation externe de l'allure des extrapolations du bras BSC, tout en discutant par ailleurs des limites associées à ces sources. Entre autres, l'essai de phase II PAZOGIST, évaluant le pazopanib + BSC versus le BSC dans les GIST avancés en 3^e ligne et plus et ayant inclus 81 patients traités dans 12 centres du Groupe Sarcome Français, aurait pu permettre de discuter davantage de la validité externe des résultats (Olivier Mir <i>et al.</i> 2016). - Enfin, la faisabilité de la réalisation de comparaisons avec les données des réseaux NetSARC et EURACAN n'a pas été discutée.	Importante
Estimation des scores d'utilité		
États de santé Sources de données et valorisation : Administration du questionnaire EQ-5D-5L dans l'essai pivot INVICTUS ;	États de santé Sources de données : la source et le recueil des données sont décrits dans le rapport technique. Toutefois, les données de complétion des PRO (<i>patient reported outcomes</i>) communiquées (cf. Figure 12) ne spécifient pas le questionnaire administré.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
- Fréquence de recueil : cycle 1 en jours 1 et 15 ($\pm$ 1 jours). Cycles ultérieurs au jour 1 ($\pm$ 3 jours). Dernier cycle : dans les 7 jours suivant la dernière dose ; - Valorisation : matrice des préférences de la population française (Andrade <i>et al</i> 2020.). Méthode d'estimation : à partir d'une moyenne arithmétique des scores récoltés selon le stade de progression auprès des patients non censurés. Intégration des scores d'utilité dans le modèle par état de santé <table border="1" data-bbox="147 504 931 667"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th><th>Utilité (ET)</th><th>Nb d'observation</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP</td><td>0,899 (0,127)</td><td>671</td></tr> <tr> <td>SPP (survie post-progression)</td><td>0,886 (0,159)</td><td>623</td></tr> </tbody> </table> <i>Analyses de sensibilité : valorisation par la matrice du Royaume-Uni (EQ-5D-3L) (RDCR +20%)</i> Décrément d'utilité associé à la survenue des EI Sources de données : données issues de la littérature, identifiées à partir d'un avis du NICE (<i>Technology appraisal guidance</i>) dans le cancer colorectal, en l'absence de données spécifiques aux GIST (cf. Tableau 8). Estimation et intégration des données : pondération des désutilités par la probabilité de survenue des EI associés.	Etat de santé	Utilité (ET)	Nb d'observation	SSP	0,899 (0,127)	671	SPP (survie post-progression)	0,886 (0,159)	623	Méthode d'estimation : - La méthode (moyenne arithmétique) mise en œuvre pour estimer les scores d'utilité associées aux états de santé ne permet pas de tenir compte notamment de l'aspect longitudinal des mesures. La méthode proposée n'est pas testée en analyse de sensibilité. - La considération des scores des patients non censurés est argumentée par la nécessité de documenter précisément la progression des patients. Toutefois, en raison des taux élevés de censures et en l'absence de comparaison des caractéristiques des patients censurés ou non, l'impact de ce choix sur l'estimation des scores est inconnu. Compte-tenu de ces limites, les scores par état de santé ainsi estimés sont à interpréter avec précaution, mais le différentiel entre les deux états n'est pas de nature à favoriser fortement le produit. Enfin, une analyse de sensibilité mobilisant les scores d'utilité valorisée par les préférences de la population du Royaume-Uni (après <i>mapping</i> de l'EQ-5D-5L vers EQ-5D-3L) est conduite, sans toutefois fournir et documenter les données associées, en particulier les scores d'utilité mobilisés. Décrément d'utilité associé à la survenue des EI Les données retenues ne sont ni suffisamment présentées (description des études et des populations) ni discutées (transposabilité des valeurs identifiées à la population simulée).	
Etat de santé	Utilité (ET)	Nb d'observation									
SSP	0,899 (0,127)	671									
SPP (survie post-progression)	0,886 (0,159)	623									
Estimation des coûts Tous les coûts sont actualisés en Euros2020 selon l'indice des prix à la consommation pour les Biens et Services de Santé. Lors de la rédaction, 2020 était la dernière année pour laquelle une liste complète d'indices était publiée. Coûts d'acquisition : Riprétinib : prix revendiqué de [REDACTED] d'euros PPTTC par boîte de 90 comprimés de 50 mg. Un coût mensuel a été calculé en considérant la posologie, un taux d'observance de 97,74%, et une intensité de dose de 96,50% issus de l'essai clinique.	D'une part, la description de l'identification, de la mesure et de la valorisation les coûts dans le rapport technique n'a pas permis d'appréhender pleinement l'intégration des coûts à la modélisation, et d'autre part fait l'objet des critiques suivantes : - Actualisation : le site de l'INSEE publiant des indices d'inflation mensuels, l'actualisation des coûts à date aurait pu être réalisée ; - Soins de support : absence de justification quant à l'intégration de taux d'utilisation des traitements constitutifs du BSC différents selon le bras de traitement, conduisant à d'un coût d'acquisition, supérieur dans le bras BSC + placebo (101,13 €/cycle pour le bras BSC + placebo versus [REDACTED] pour le bras riprétinib + BSC) ; - Suivi médical :	Importante									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Soins de support (BSC) : les prix et dosages des médicaments constitutifs du BSC sont extraits de la Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BDM-IT) et des monographies. Pour chacune des options, un coût d'acquisition moyen a été calculé en pondérant le coût de traitement mensuel par la fréquence de consommation issue de l'essai. Il est supposé un taux d'observance et une intensité de dose de 100%. Coût d'administration : aucun coût d'administration n'est comptabilisé, les traitements s'administrant par voie orale. Coût du suivi médical : l'identification et les fréquences d'utilisation des ressources consommées (examens biologiques et radiologiques, consultations) proviennent d'une enquête menée en 2013 auprès de 15 médecins d'Angleterre et du Pays de Galles, revalidées en 2016 par 2 oncologues anglais pour la soumission au NICE du regorafenib dans le traitement en 3^e ligne des GIST non résécables ou métastatiques (TA488). L'industriel justifie l'utilisation de cette source étrangère par le manque de temps ne lui permettant pas de recueillir des données françaises, et par le faible impact attendu de ce poste de coûts sur le RDCR. Valorisation des coûts unitaires via les tarifs de la Table Nationale de Biologie (TNB), de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), et des données de l'Assurance Maladie. Coûts des traitements post-progression : poursuite des soins de support seuls dans les deux bras de traitement. Coûts de prise en charge des EI : prise en charge hospitalière. Identification des groupes homogènes de malades (GHM) et valorisation à partir de l'étude nationale des coûts (ENC) 2018, en tenant compte de la répartition des séjours entre le secteur public et le secteur privé. Coûts des aidants : en l'absence de donnée spécifique au GIST, valorisation via une étude portant sur le fardeau économique des cancers au sein de l'Union Européenne (Luengo-Fernandez R <i>et al.</i> 2013). Estimation d'un coût unitaire par cycle appliqué pour les patients vivants quel que soit leur stade de progression de la maladie de 181,37 €. Ce dernier est estimé à partir du coût total annuel encourus par les aidants pour les patients atteints d'un cancer colorectal en 2009 en France de la prévalence de ce cancer et de la population totale en 2009.	• en l'absence de justification quant à la comparabilité de la prise en charge entre l'Angleterre et la France, l'estimation des coûts de suivi médical est fragile ; • intégration d'un coût de suivi avant traitement, composée d'un coût de « résection palliative » et de « radiothérapie palliative », dont la pertinence au regard de l'essai INVICTUS ou de la pratique française n'a pas été discutée par l'industriel, d'autant qu'un coût de soins palliatif est ajouté par ailleurs. – Prise en charge des EI : • l'identification du diagnostic (code CIM-10) associé aux GHM considérés n'est pas présentée ; • la valorisation des coûts de séjours via l'ENC n'a pas été discutée au regard de l'incertitude entourant l'estimation des coûts moyens. – Transport : non prise en compte d'un coût de transport pour la prise en charge à l'hôpital des EI sévères et prise en compte paraissant excessive lors des examens biologiques ; – Coûts des aidants : dans l'étude de Luengo-Fernandez R <i>et al.</i> 2013, les coûts des aidants (intitulés <i>informal care costs</i>), sont définis comme le coût d'opportunité de ces derniers consacrés à leur proche (famille ou amis) au détriment du temps passé à travailler ou effectuer des loisirs.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Transport sanitaire : valorisation via le rapport des comptes de la sécurité sociale datant de 2016. Recours à des transports pour l'ensemble des ressources consommées, exceptées la prise en charge des EI à l'hôpital, les consultations auprès du médecin généraliste. Soins de fin de vie : répartition des lieux de décès issues d'un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) 2016, valorisation via les coûts de l'ENC 2018, des Soins de suite et de réadaptation (SSR) et de l'Hospitalisation à Domicile (HAD). Pour les décès survenant en maison de retraite, au domicile ou ailleurs, valorisation via le montant de la rémunération des certificats de décès au domicile des patients (Assurance maladie).		
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants : taux d'actualisation (cf. ci-dessus pour le détail). Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : durée de simulation, non ajustement sur le switch et sur le maintien sous traitement par riprétinib après progression, ajustement sur le switch sans recensure, extrapolation de la SSP et la SG suivant une distribution log-normale, scores d'utilité EQ-5D-3L UK, variation du prix du riprétinib. Analyse sur la variabilité des paramètres Analyse déterministe : bornes des IC95% ou bornes arbitraires (+/- 20%) selon la disponibilité des données. Les variables testées sont : le ratio homme/femme, les scores d'utilité et désutilités, les coûts, la durée de traitement, et les durées de SSP et de SG. Analyse probabiliste (liste non exhaustive des variables incluses) : – Scores d'utilité et désutilités : distribution Beta ; – Coûts : distribution gamma ; – Proportions (d'hommes, du taux d'observance et d'intensité de dose) : distribution Beta ;	Acceptable, même si la description des paramètres testés ainsi que leur variation n'est pas claire dans le rapport technique.	Pas de réserve

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence (invalidée par la CEESP)

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	AV	QALYs	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
BSC + placebo	9 902	0,53	0,47	-	-
Riprétinib + BSC	249 736	2,73	2,43	108 605	122 016

Coûts totaux par poste

Paramètres	Riprétinib + BSC	BSC + placebo
Coût des traitements (€)	■	■
Coût des états de santé (€)	14 951	3 258
Coût des EI (€)	497	316
Coût de fin de vie (€)	■	■
Coût des aidants (€)	6 447	1 241
Coûts totaux (€)	249 736	9 902

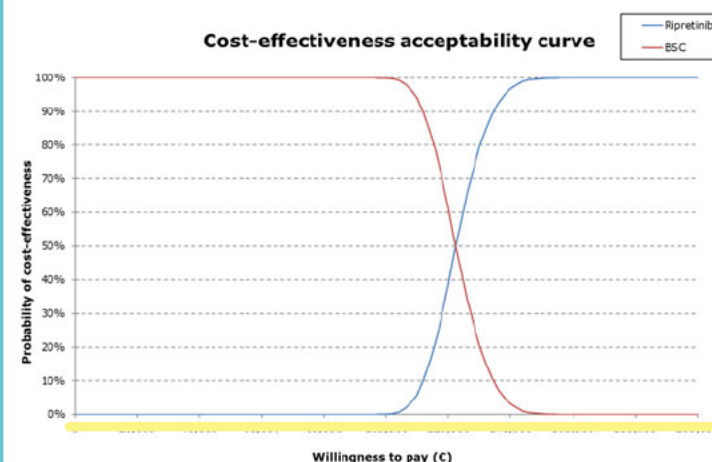
Résultats sur les critères de santé

Paramètres	Riprétinib + BSC		BSC + placebo	
	QALY	AV	QALY	AV
Pré-progression	0,80	0,90	0,19	0,21
Post-progression	1,63	1,84	0,28	0,32
Total	2,43	2,73	0,47	0,53

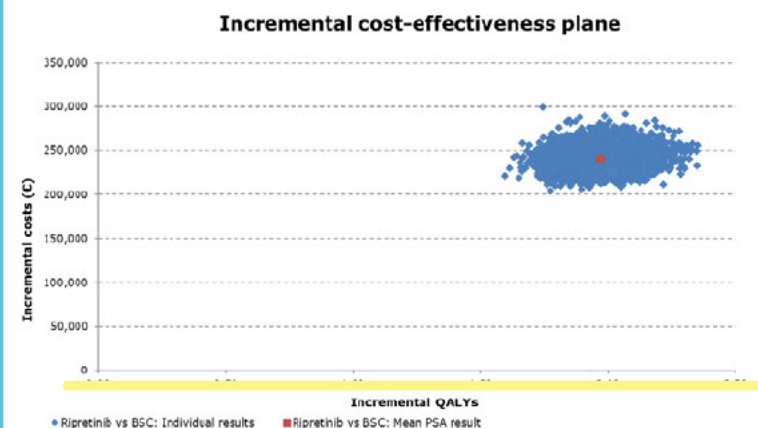
Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour riprétinib + BSC d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 130 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



Plan coût-efficacité du RDCR de riprétinib + BSC vs. Placebo + BSC



Variation du RDCR en fonction du prix



	Coût du riprétinib (30 jours)	RDCR (€/QALY)
Analyse de référence		122,016 €
Diminution de		114,181 €
Diminution de		108,957 €
Diminution de		103,734 €

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

	RDCR (en €/QALY) de riprétinib + BSC vs. BSC + placebo	Variation vs. AR (en %)
Analyse de référence (AR)	122 016	NA
Horizon temporel de 5 ans	148 501	+ 22%
BSC + placebo : pas d'ajustement de la SG sur le switch	188 448	+ 54%
Riprétinib + BSC : ajustement de la SG sur la poursuite du traitement	159 743	+ 31%
EQ-5D-3L UK value set	145 890	+ 20%

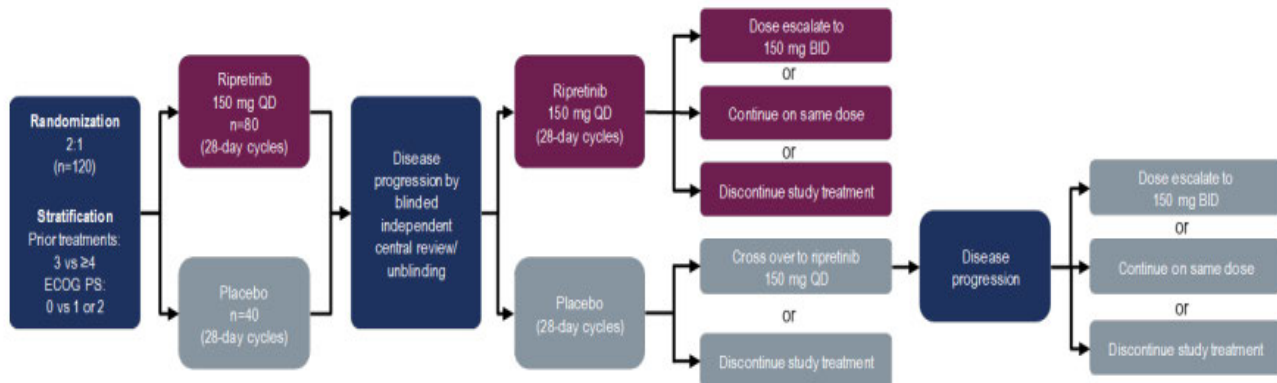
Principales variables sources d'incertitude statistique dans l'ASD

Analyse de référence : RDCR = 122 016 €/QALY	RDCR (en €/QALY) associé à la		Variation vs. AR	
Paramètres	Borne basse	Borne haute	Min (%)	Max (%)
Coût du riprétinib par cycle (€)	■	■	-18,4%	18%
Riprétinib - SG	135 787	108 455	11,3%	-11%
Riprétinib - SSP	120 121	127 718	-1,6%	5%

4. Compléments de l'analyse de l'efficience

4.1. Essai clinique

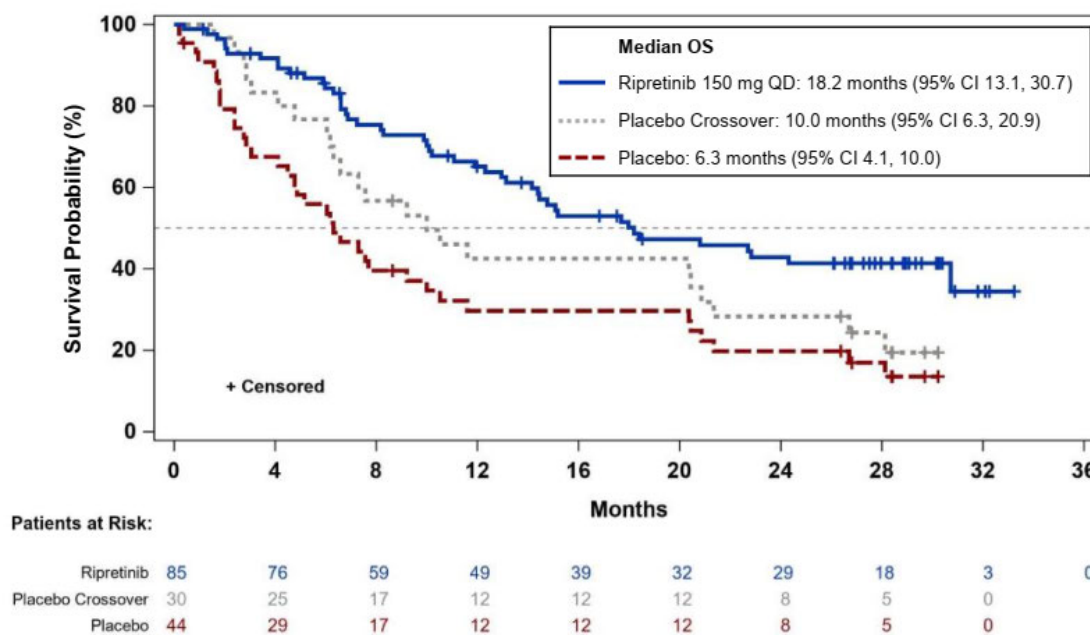
Figure 1: Schéma de l'étude INVICTUS



Abbreviations: BID = twice daily; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; QD = once daily
Randomization was stratified based on prior lines of therapy (3 vs ≥ 4) and ECOG (0 vs 1 or 2) per protocol.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

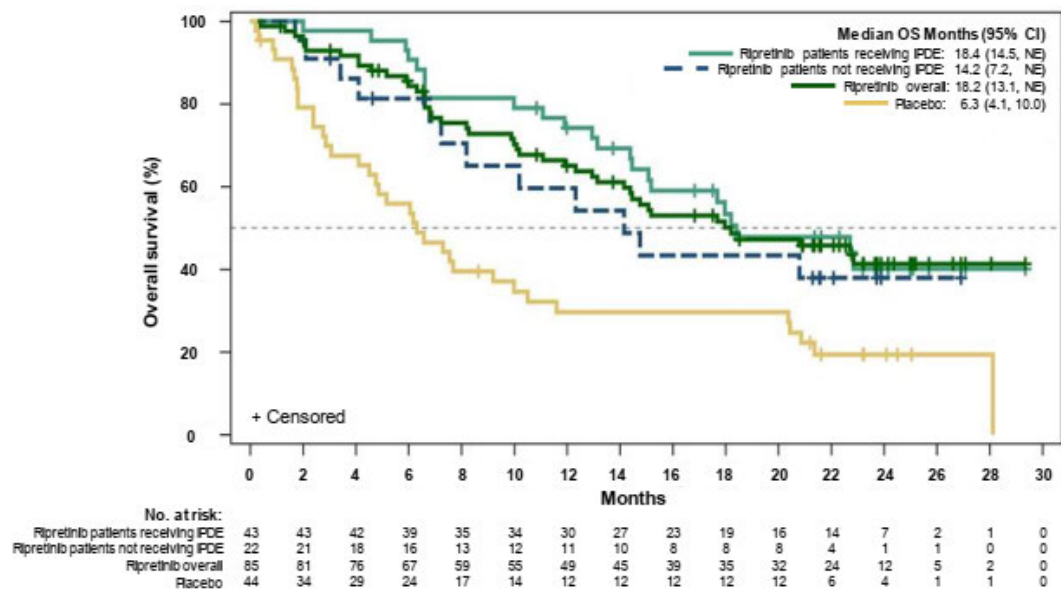
Figure 2 : Survie globale dans les 3 groupes de patients depuis la randomisation – patients poursuivant le riprétinib, patients groupe placebo ayant changé de traitement pour riprétinib, patients groupe placebo sans changement de traitement



CI, confidence interval; OS, overall survival.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier de survie globale en fonction de la posologie de riprétinib



Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

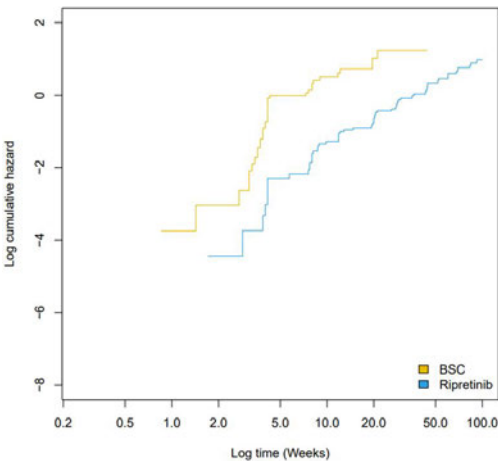
4.2. Choix structurants

4.3. Modélisation

4.3.1. Estimation des courbes de survies

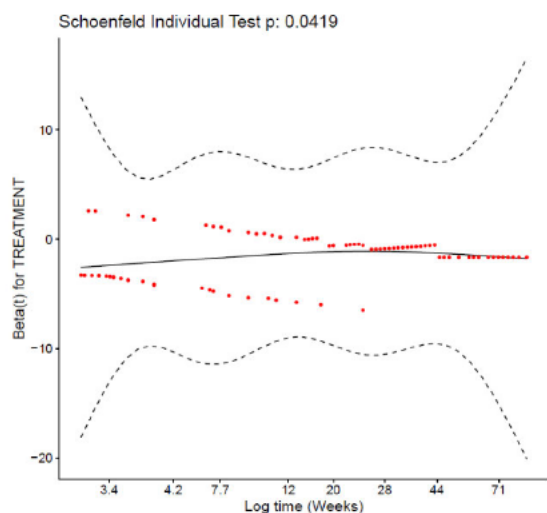
Survie sans progression

Figure 4 : Représentation de la SSP cumulative du ripretinib et du BSC avec le modèle logarithmique double complémentaire



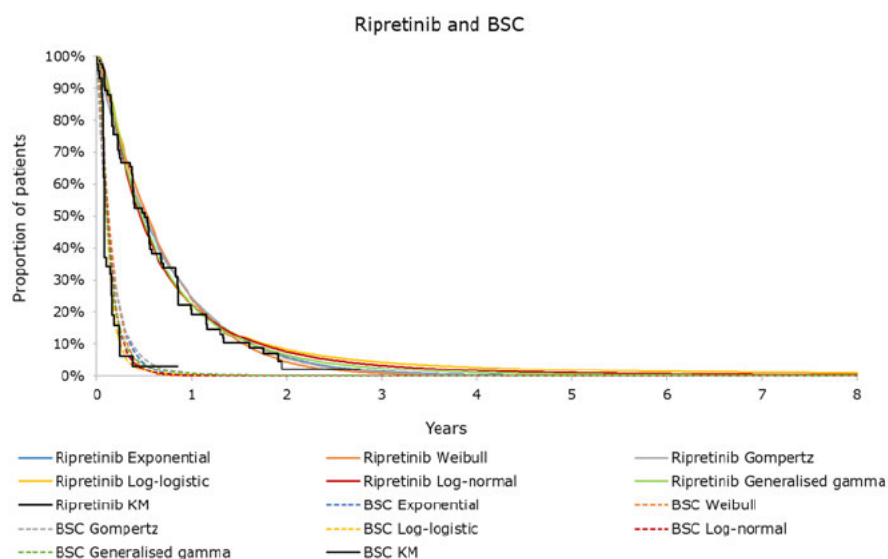
Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Figure 5 : Représentation du test de « Schoenfeld residuals » pour la SSP



Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Figure 6 : Représentation des différents modèles paramétriques indépendants pour la SSP



Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Tableau 4 : Résumé des résultats statistiques de qualité de l'ajustement pour les extrapolations de la SSP

Distribution	Ripretinib		BSC		Combined	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	460,51	462,95	127,72	129,50	588,23	592,45
Weibull	461,10	465,98	127,71	131,28	588,81	597,26
Gompertz	462,47	467,36	128,99	132,55	591,46	599,91
Log-logistic	459,57	464,46	109,61	113,17	569,18	577,63
Log-normal	457,14	462,03	112,57	116,13	569,71	578,16
Generalised gamma	458,75	466,08	112,01	117,37	570,77	583,45

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

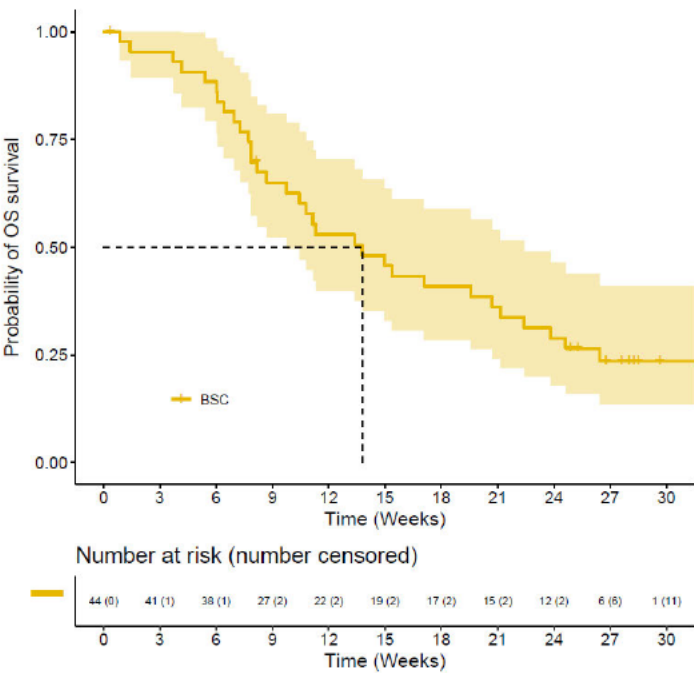
Survie Globale

Tableau 5 : Durées médianes de la SG résultantes après un ajustement en 2 étapes via un modèle complexe (analyse en référence)

Ajustement sur le switch	Médiane SG du BSC (semaine)
Sans ajustement	27,43
Ajustement en 2 étapes, modèle complexe (variables : switch, SSP, ECOG-PS, age et QoL)	14,90
Ajustement en 2 étapes, modèle simple (variables : switch, SSP)	11,23

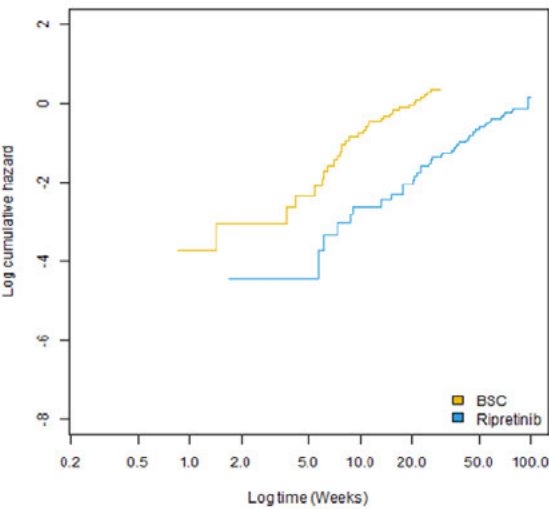
Abbreviations: BSC – best supportive care; ECOG-PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PF – progression-free; OS – overall survival; QoL – quality of life.
Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Figure 7 : Courbe KM ajustée de la SG du bras BSC en analyse de référence



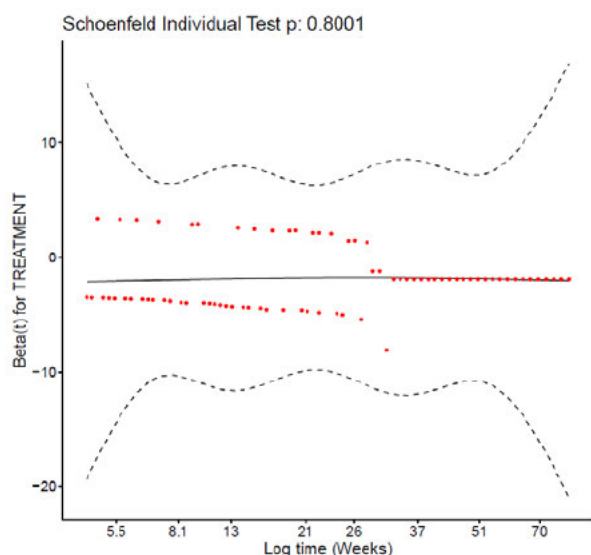
Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Figure 8 : Représentation de la SG cumulative du ripretinib et du BSC avec le modèle logarithmique double complé- mentaire



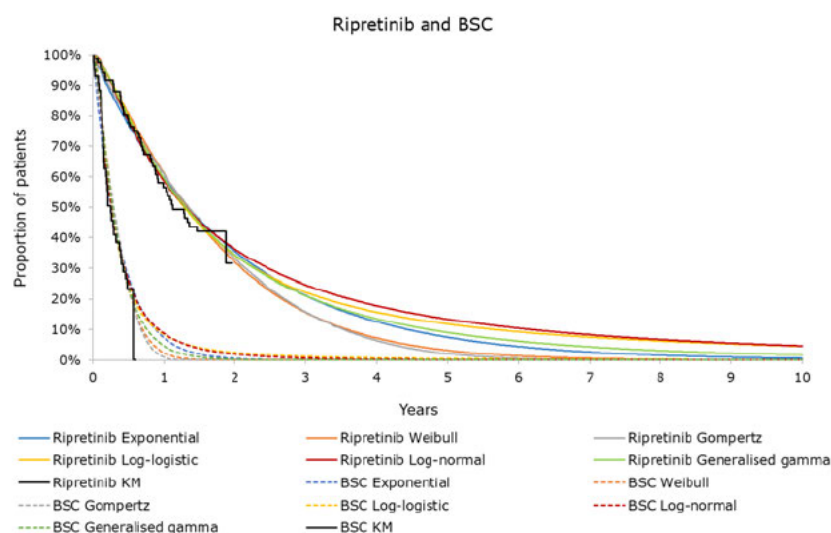
Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Figure 9 : Représentation du test de « Schoenfeld residuals » pour la SG



Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Figure 10 : Représentation des différents modèles paramétriques indépendants pour la SG



Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Tableau 6 : Résumé des résultats statistiques de qualité de l'ajustement pour les extrapolations de SG

Distribution	Ripretinib		BSC		Combiné	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	415,08	417,52	174,36	176,15	589,44	593,67
Weibull	416,92	421,81	172,54	176,11	589,46	597,92
Gompertz	416,66	421,54	174,29	177,86	590,95	599,40
Log-logistic	414,15	419,04	171,91	175,48	586,06	594,52
Log-normal	414,14	419,03	173,11	176,67	587,25	595,70
Generalised gamma	416,1	423,43	173,92	179,27	590,02	602,70

Abbreviations: AIC – Akaike information criterion; BIC – Bayesian information criterion; BSC – best supportive care; OS – overall survival.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

4.3.2. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 7 : Taux d'EI appliqués dans le modèle

	Ripretinib 150mg QD grade 3/4 (n=85)†	Placebo grade 3/4 (n=43)*†
Anémie	9 (10.6%)	6 (14.0%)
Douleurs abdominales	6 (7.1%)	2 (4.7%)
Hypertension	6 (7.1%)	0

Abbreviations: QD – once a day; TEAE – treatment-emergent adverse event.

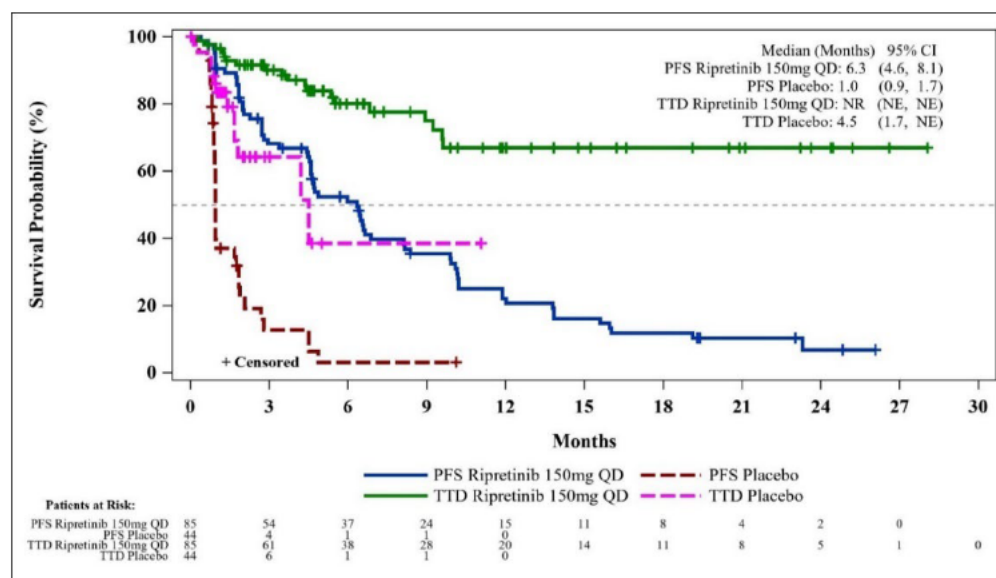
* 44 patients were randomised to placebo, but 1 did not receive treatment

† Corresponding grade 3/4 TEAEs to TEAEs in ≥15% of patients receiving ripretinib

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Arrêts de traitement

Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier de la TTD et la SSP lors de la période en double aveugle (population ITT)



TTD: Time to discontinuation, PFS: Progression-Free survival, NR: Not reached, NE: Not estimable

Note 1: Progression-free survival is defined as the time interval between the date of randomization and the earliest documented evidence of the first disease progression based on the independent radiologic review or death due to any cause on initially assigned study treatment, whichever comes earlier. Progression-free survival may be censored as specified in the statistical analysis plan.

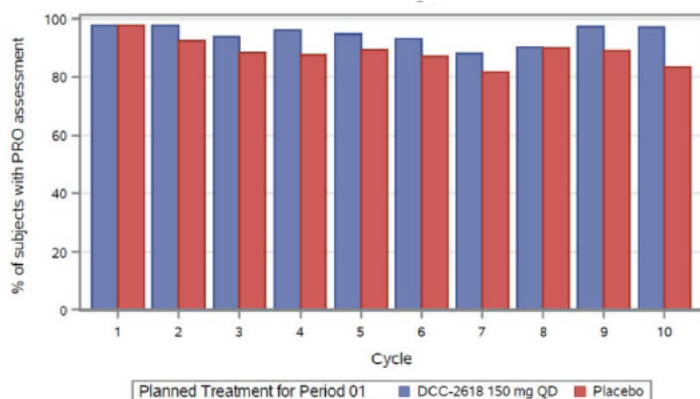
Note 2: Time to discontinuation is defined as the time interval between the date of randomization and the end of treatment end date in the double-blind period. Patient who are on treatment at the end of double-blind period are censored at the data cutoff date.

Data cut-off date: 10AUG2020

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

4.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Figure 12 : Taux de complétion des PRO dans l'essai INVICTUS



Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Tableau 8. Source de données des décrets d'utilité liés à la survenue des EI

Etat de santé	Utilité	Source
Anémie	0,085	Doyle et al. 2008. Cancer du poumon non à petites cellules avancé
Douleurs abdominales	0,069	
Hypertension	0,069	Harrow et al. 2011

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

4.4.1. Mesure et valorisation des coûts

4.4.1.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₀.

Coût de transport

Tableau 9 : Frais de transport

Transport	2015				2020	
	Trajets (million)	Coût moyen (€)	Proportion (%)	Coût pondéré (aller)	Coût pondéré (retour) (€)	Coût pondéré (aller-retour) (€)
Ambulance	14	91.00€	21%	50,90€	52.29€	104,58€
Taxis	27	49.00€	40%			
VSL	21	33.00€	31%			
Autre	5	24.00€	7%			

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Coût d'acquisition des traitements

Tableau 10 : Médicaments administrés dans le cadre des meilleurs soins de support - coût par cycle

Médicament	% BSC	% ripreti-nib	Coût de la boîte (€)	Prix par mg/µg/ml /sachet (€)	Durée du cycle	Dose	# pilules par jour	BSC coût par cycle (€)	Riprétinib coût par cycle (€)
Paracetamol	60,5%	42,4%	1,16€	0,00027€	28	500mg	4	9,23€	■
Oxycodone	34,9%	31,8%	4,67€	0,02032€	28	100mg	2	39,72€	■
Fentanyl transdermal	9,3%	12,9%	19,50€	0,08208€	28	50µg	4	3,53€	4,89€
Morphine sulfate	18,6%	11,8%	8,22€	0,09240€	28	10mg	2	28,88€	18,26€
Hydromorphone	14,0%	7,0%	38,86€	0,17804€	28	1,3mg	0,33	5,44€	2,72€
Amoxicilline	11,6%	3,5%	1,53€	0,00043€	7	500mg	6	0,52€	0,16€
Ciprofloxacin	11,6%	3,5%	8,92€	0,00166€	7	500mg	6	1,35€	0,41€
Loperamide Hydrochloride	16,3%	8,2%	2,08€	0,07750€	5	6mg	3	0,38€	0,19€
Ondansetron	23,3%	34,1%	9,32€	0,32313€	5	8mg	2	6,01€	8,82€
Ibuprofen e	14,0%	20,0%	1,34€	0,00039€	28	200mg	1	0,93€	1,32€
Omeprazole	25,6%	31,8%	3,60€	0,00825€	28	20mg	1	1,18€	1,47€
Macrogol	34,9%	32,9%	2,51€	0,17650€	14	2 sachets	1	1,72€	1,63€
Metoclopramide	18,6%	22,4%	2,28€	0,00825€	7	10mg	3	0,32€	0,39€
Chloride de Potassium	16,3%	12,9%	1,45€	0,00014€	28	600mg	2	0,75€	0,59€
Diazepam	30,2%	11,8%	0,87€	0,02363€	28	2mg	1	0,40€	0,16€
Levothyroxine	34,9%	29,4%	1,13€	0,00143€	28	50µg	1	0,70€	0,59€
Vitamine	16,3%	12,9%	1,11€	0,00002€	28	800ml	1	0,08€	0,06€
Total:								101,13€	■

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Coût de suivi

Tableau 11 : Coût des examens radiologiques

Resource	Taris	Coefficient du radiologue	Forfait technique (2019)	Forfait technique (2020)	Coût unitaire (2020)
CT scan	50,54 €	15,80%	80,95 €	81,23 €	139,76 €
IRM scan	69,00 €	n/a	153,60 €	154,14 €	223,14 €

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Tableau 12 : Coût des examens biologiques

	Code	Cotation	Coût unitaire
Transaminase	522	9B	2,43 €
Gamma-glutamyl transpeptidase	519	5B	1,35 €
Bilirubine	1601	7B	1,89 €
Phosphatase alcaline	514	6B	1,62 €
Prothrombine	1014	25B	6,25 €
		Total	13,54 €
Frais sécurité	9105	5B	1,35 €
Frais pré-analytique	9005	17B	4,59 €
Frais prélèvement	9070	1.5TB	3,78 €
		Total	9,72 €

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Tableau 13 : Coût des consultations

	Nombre de consultations	Nombre de visites	Nombre d'actes non chirurgicaux	Total frais	Coût unitaire (2019)	Coût unitaire (2020)	Coût par visite incluant le coût de transport (2020)*
Généraliste	233 281 634	18 940 233	18 940 233	7 259 534 326,21 €	26,77 €	26,87 €	26,87 €
Oncologiste	512 546	55	692 050	40 601 826,00 €	33,70 €	33,82 €	138,40 €
					Total		165,27 €

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

*Transport ajouté uniquement lors de la visite chez l'oncologue

Tableau 14 : Coûts unitaires des tests effectués par une partie des patients avant le traitement

Ressource	Coût unitaire incluant le transport	Proportion moyenne		Source
		PF	PD	
CT scan	244,34€	Ripretinib: 85% BSC: 24%	-	NICE TA488; Classification Commune des Actes Médicaux; Ministère des Solidarités et de la Santé
IRM scan	327,72€	Ripretinib: 12% BSC: 1%	-	NICE TA488; Classification Commune des Actes Médicaux; Ministère des Solidarités et de la Santé
NFS	120,78€	Ripretinib: 92% BSC: 56%	-	NICE TA488; Table Nationale de codage de Biologie (code 1104); Ameli les tarifs conventionnels
Bilan hépatique	14,04€	Ripretinib: 92% BSC: 49%	-	NICE TA488; Table Nationale de codage de Biologie (codes 0522, 0519, 1601, 0514, 1014, 9105, 9005); Ameli les tarifs conventionnels
Résection palliative	4090,89€	10%	10%	NICE TA488; (PD assumed to be same as PF); ScanSanté (codes 06M053, 06M052, 06M051, 06M05T, 06M054, 06K04J)
Radiothérapie palliative	275,08€	20%	20%	NICE TA488; (progressed assumed to be same as PFS); ScanSanté

Abbreviations: BSC – Best supportive care; CT – Computed tomography; MRI – Magnetic resonance imaging; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PD – Progressed disease; PF – Progression-free; SE – Standard error; TA – Technology appraisal.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Tableau 15 : Utilisation des ressources par patient, surveillance et tests

Ressource	Coût unitaire	PF		PD		Source
		Nb moyen de semaines entre les tests	Fréquence par cycle de 28 jours	Nb moyen de semaines entre les tests	Fréquence par cycle de 28 jours	
CT scan	244,34€	Ripretinib: 12,1 BSC: 18,9	Ripretinib: 0,33 BSC: 0,21	14,5	0,28	NICE TA488; Classification Commune des Actes Médicaux; Ministère des Solidarités et de la Santé
IRM scan	327,72€	Ripretinib: 19,9 BSC: 18,0	Ripretinib: 0,20 BSC: 0,22	8,0	0,50	NICE TA488; Classification Commune des Actes Médicaux; Ministère des Solidarités et de la Santé
NFS	120,78€	Ripretinib: 6,4 BSC: 10,9	Ripretinib: 0,63 BSC: 0,37	8,8	0,45	NICE TA488; Table Nationale de codage de Biologie (code 1104); Ameli les tarifs conventionnels
Bilan hépatique	14,04€	Ripretinib: 6,4 BSC: 11,2	Ripretinib: 0,63 BSC: 0,36	9,4	0,43	NICE TA488; Table Nationale de codage de Biologie (codes 0522, 0519, 1601, 0514, 1014, 9105, 9005)(76); Ameli les tarifs conventionnels
Consultations	165,27€	Ripretinib: 6,2 BSC: 7,9	Ripretinib: 0,65 BSC: 0,51	6,9	0,58	NICE TA488; (PD assumed to be same as PF); Ameli l'Assurance Maladie

Abbreviations: BSC – Best supportive care; CT – Computed tomography; MRI – Magnetic resonance imaging; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PD – Progressed disease; PF – Progression-free; TA – Technology appraisal.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 16 : Coûts du scénario de base associés au traitement et à la gestion des EI utilisés dans le modèle

	CIM-10	GHM (DRG)	Nombre de séjours (public)	Nombre de séjours (privé)	Coût public	Coût privé	Coût moyen 2018	Coût moyen 2020
Anémie	D649	16M11T	5445	1288	974,67 €	693,13 €	1 930,81 €	1 936,47 €
		16M111	1229	526	1 990,20 €	1 767,63 €		
		16M112	1154	323	3 711,27 €	3 315,21 €		
		16M113	773	158	5 432,24 €	4 652,97 €		
		16M114	157	34	8 534,62 €	7 327,19 €		
		16M171	49	0	2 468,70 €	1 033,00 €		
		16M172	19	0	3 751,57 €	1 842,42 €		
		16M17T	119	0	1 035,58 €	396,79 €		
Douleurs abdominales	R104	06M12T	33630	13061	683,00 €	569,00 €	958,42 €	961,23 €
		06M121	5240	1766	1 575,66 €	1 144,25 €		
		06M122	2318	846	2 393,42 €	1 733,40 €		
		06M123	1934	500	3 571,81 €	2 857,36 €		
		06M124	127	35	6 807,24 €	2 602,93 €		
Hypertension	I270	05K101	534	68	1 909,54 €	2 295,31 €	3 136,65 €	3 145,83 €
		05K102	276	20	4 757,47 €	4 763,44 €		
		05K103	83	0	8 328,82 €	7 145,30 €		
		05K104	17	0	16 657,93 €	3 157,41 €		
		05K10J	265	44	1 280,95 €	1 587,37 €		
		05M171	179	27	2 109,70 €	1 675,56 €		
		05M172	250	33	3 749,91 €	3 232,94 €		
		05M173	249	24	5 710,83 €	2 171,95 €		
		05M174	36	0	9 389,59 €	3 081,87 €		
		05M17T	245	28	808,16 €	495,64 €		

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Coût de soins de fin de vie

Tableau 17 : Coûts de fin de vie arrondis à l'euro près

Lieu du décès	% décès	Coûts (2020) (€)	Coûts pondérés (€)
Hospital – MCO	49,3%	7117€	3510€
Hospital – SSR	6,4%	7765€	496€
Hospital – HAD	3,4%	5359€	184€
Retirement home	13,5%	100€	13,50€
Home	26,0%	100€	26,00€
Other	1,3%	100€	1,30€
Total (€)			4231,09€

Abbreviations: HAD – hospitalisation à domicile; MCO – médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie; SSR – soins de suite et de readaptation.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Coût des aidants

Tableau 18 : Coûts des aidants

	2009	2020
Coût annuel des aidants, 2009	301 000 000	
Prévalence du cancer colorectal	0,0021	
Taille population française, 2009	64 710 000	
Nombre de cancer colorectal en France, 2009	136 641,6360	
Estimation du coût des aidants par patient par année	2 202,8425	
Estimation du coût des aidants par patient par cycle	169	181,37 €

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

4.5. Validation

4.5.1. Validation externe

Tableau 19 : Comparaison de la survie sans progression et de la survie générale du modèle par rapport à l'étude INVICTUS

	Résultats tirés de l'essai	Résultats tirés du modèle
Ripretinib		
PFS (semaines)	27,57	24,15
OS	79,14	85,91
BSC		
PFS	4,14	5,01

Abbreviations: BSC – best supportive care; OS – overall survival; PFS – progression-free survival.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

Tableau 20 : Taux prédits de survie au point de repère comparés à la courbe KM de l'étude INVICTUS

Distribution	Semaine				
	26	52	78	104	130
Ripretinib					
PFS KM data	51%	22%	12%	5%	2%
PFS extrapolated data	47%	22%	13%	8%	6%
OS KM data	84%	65%	52%	43%	41%
OS extrapolated data	83%	66%	53%	44%	37%
	13	26	39	52	65
BSC					
PFS KM data	13%	3%	3%	N/A	N/A
PFS extrapolated data	9%	2%	1%	0%	0%

Abbreviations: BSC – best supportive care; KM – Kaplan-Meier; N/A – not applicable; OS – overall survival; PFS – progression-free survival.

Source : rapport technique de l'industriel, mai 2022

4.6. Résultats

4.6.1. Analyse de l'incertitude

Tableau 21 : Synthèse des résultats des analyses de l'incertitude associée aux choix structurants et relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

	RDCR (en €/QALY) Riprétinib + BSC vs. BSC + placebo	Variation vs. AR (en %)
Analyse de référence (AR)	122 016	NA
Horizon temporel de 15 ans	112 995	- 7%

	RDCR (en €/QALY) Riprétinib + BSC vs. BSC + placebo	Variation vs. AR (en %)
Horizon temporel de 5 ans	148 501	+ 22%
BSC + placebo : pas d'ajustement de la SG sur le switch	188 448	+ 54%
BSC + placebo : ajustement de la SG sur le switch, modèle complexe avec une méthode en 2 étapes sans recensure	123 393	+ 1%
Riprétinib + BSC : ajustement de la SG sur la poursuite du traitement	159 743	+ 31%
SSP : distribution log-normale pour les 2 bras	114 379	- 6%
SG : distribution log-normale pour les 2 bras	115 986	- 5%
EQ-5D-3L UK value set	145 890	+ 20%

Tableau 22 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité déterministe

Analyse de référence : RDCR = 122 016 €/QALY	RDCR (en €/QALY) associé à la		Variation vs. AR	
Paramètres	Borne basse	Borne haute	Min (%)	Max (%)
Coût du riprétinib par cycle (€)	■	■	-18,4%	18%
Riprétinib - SG	135 787	108 455	11,3%	-11%
Riprétinib - SSP	120 121	127 718	-1,6%	5%
Riprétinib coût total dans l'état SPP (€)	120 203	124 217	-1,5%	2%
Riprétinib intensité de dose relative	119 933	123 685	-1,7%	1%
Riprétinib compliance	120 610	123 126	-1,2%	1%
Utilité dans l'état SPP	123 205	120 850	1,0%	-1%
Coût des aidants (€)	121 081	123 151	-0,8%	1%
Riprétinib coût total dans l'état SSP (€)	121 310	122 873	-0,6%	1%
Utilité dans l'état SSP	122 429	121 606	0,3%	0%
BSC coût par cycle (bras riprétinib) dans l'état SPP (€)	121 654	122 455	-0,3%	0%
BSC - SG	124 094	123 308	1,7%	1%
BSC coût total dans l'état SPP (€)	122 309	121 660	0,2%	0%
BSC coût par cycle (bras riprétinib) dans l'état SSP (€)	121 839	122 230	-0,1%	0%
BSC coût total dans l'état SSP (€)	122 141	121 864	0,1%	0%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	37
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	38

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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 17/12/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse d'efficience (version du 17/12/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 17/12/2021) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 12/05/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique 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 et a sollicité un échange lors du groupe technique du 07/06/2022.

PREAMBULE

En l'état, la qualité du dossier déposé est insuffisante au regard des recommandations du format du guide méthodologique et du rapport technique. Certaines parties ne sont pas suffisamment détaillées (notamment la mesure et la valorisation des scores d'utilité et des coûts), voire non décrites (notamment la transposabilité des populations), et plusieurs choix méthodologiques importants ne sont pas convenablement présentés et justifiés (notamment les méthodes d'ajustement de la survie globale (SG) sur le switch de traitement après progression, et de la SG des patients poursuivant le traitement par riprétinib après progression).

Enfin, il est attendu une analyse critique des résultats et analyses de sensibilité associées afin de s'assurer de la cohérence clinique et méthodologique des résultats de l'analyse.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Perspective

1. Pouvez-vous clarifier la perspective retenue en analyse de référence ? Une perspective système de santé est revendiquée dans la section 4.3, alors que dans la section 5.7 détaillant l'identification la mesure et la valorisation des coûts, le coût des aidants est intégré à la modélisation. Pour ces derniers, pouvez-vous vous assurer que les coûts retenus s'apparentent bien à des coûts directs tels que définis dans le guide méthodologique ?

Horizon temporel

2. Pour justifier la durée de l'horizon temporel, dans le rapport technique, il est fait référence à 20 modèles dans le GIST, identifiés à partir d'une revue de la littérature. Pouvez-vous présenter brièvement la méthode et les résultats de cette revue de la littérature, en veillant à présenter pour chacune des études identifiées, à minima, la ligne de traitement et la durée de simulation ?

3. **Sauf argument contraire robuste, pouvez-vous discuter et envisager le choix d'un horizon temporel plus court en analyse de référence, au regard notamment de la ligne de traitement évaluée (4e ligne), de l'âge des patients à l'initiation (60,1 ans) et des éventuelles données de SG dans l'indication visée ?**

Explication : les résultats de SG simulés par le modèle ne constituent pas un argument suffisant pour le choix de l'horizon temporel.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

4. L'analyse et la discussion de la transposabilité de la population simulée est manquante. Il est attendu que l'ensemble des données qui permettraient de discuter de la comparabilité des patients inclus dans l'essai par rapport aux patients à traiter en France ou en Europe (par exemple : réseaux NETSARC et EURACAN) soient présentées clairement dans un tableau (cf. tableau ci-dessous à titre d'exemple et non exhaustif). Les différences observées doivent être

discutées au regard de leur impact potentiel sur l'estimation de l'efficacité et par conséquent sur les résultats de l'analyse.

	Essai INVICTUS	Population française ou européenne
Age année – moyenne (DS)		
Homme - n (%)		
BMI kg/m ² – moyenne (DS)		
Score ECOG – n (%)		
0-1		
2		
Nombre de traitements antérieurs – n (%) ≥4		
Site de la tumeur primaire – n (%)		
Gastrique		
Duodénal		
Jéjunum/Illéum		
Colon/Rectum		
Mésentérique/épiploïque		
Mutation primaire – n (%)		
PDGFRα		
KIT exon 9		
KIT exon 11		
Stade au diagnostic initial – n (%)		
Stade I et II		
Stade III		
Stade IV		
Histologie au diagnostic initial – n (%)		
Épithélioïde		
Forme mixte – épithélioïde et fusiforme		
Fusiforme		
...		

Intégration des données d'efficacité et de tolérance

5. Pouvez-vous fournir le compte-rendu des échanges avec les experts interrogés ainsi que toutes les annexes mentionnées dans le rapport (i.e. annexe technique sur les données d'efficacité page 78, annexe sur la section des événements indésirables page 90) ?

6. Pouvez-vous compléter le tableau ci-dessous ? Le cas échéant, merci de discuter des différences de date de gel de base et/ou de période retenue, et de l'impact attendu sur les résultats de l'analyse. Enfin, pouvez-vous présenter les courbes de Kaplan-Meier de SG et survie sans progression (SSP) associées ?

Données intégrées dans le modèle	Date du gel de base	Effectif	Période de l'essai (période randomisée uniquement/ période randomisée et en ouvert)	Prise en compte du switch (OUI/NON)
SSP				NA
SG				
Tolérance				
Qualité de vie (EQ-5D)				

7. Des taux de censures importants et déséquilibrés sont observés entre les deux bras pour la SSP (tableau 5 du rapport technique). Pouvez-vous documenter les motifs de censures, et comparer les caractéristiques de la population totale (ITT) à celles des patients censurés et non-censurés ?

8. Pouvez-vous comparer et discuter les durées moyennes issues des courbes de Time to Treatment Discontinuation (TTD) aux durées moyennes de la SSP ? Et représenter dans une même figure les courbes de TTD et de SSP issues de l'essai ?

9. Concernant la poursuite du traitement par riprétinib après progression, pouvez-vous présenter, au gel de base considéré dans le modèle économique, le nombre et les principales caractéristiques des patients qui ont poursuivi le riprétinib après progression ; parmi ces derniers pouvez-vous indiquer ceux qui ont reçu une augmentation de dose ?

10. Concernant l'intégration des événements indésirables (EI) dans la modélisation :

- a. Sauf argument contraire, veuillez intégrer dans la modélisation les EI de type « hypo-phosphatémie » et « augmentation des lipases » survenus chez plus de 5% des patients dans l'essai (cf. Poster 1540P ESMO M. von Mehren and al 2021) ?
- b. Pouvez-vous préciser dans quelle mesure la récurrence des EI a-t-elle été prise en compte dans la modélisation ?

Hypothèses et extrapolations

11. Seuls les critères AIC/BIC ont été pris en compte dans le processus de sélection des distributions pour l'extrapolation des courbes de SG. Il est également attendu :

- a. une discussion sur la plausibilité clinique des extrapolations, par exemple, à partir de données publiées dans la littérature pour le bras Best Supportive Care (BSC) ;
- b. de tenir compte de l'impact attendu sur les résultats (choix conservateur ou favorable à riprétinib) comme critère dans le processus de sélection des distributions ;

L'analyse de référence pourra être modifiée en conséquence. A minima, veuillez présenter une analyse de sensibilité en scénario avec la fonction exponentielle (3e score combiné AIC/BIC).

12. Une hypothèse de persistance de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel est formulée. Pouvez-vous documenter la physiopathologie et la plausibilité clinique d'une telle hypothèse ? Par ailleurs, afin de tester l'impact de cette dernière sur les résultats, pouvez-vous conduire une ou des analyses de scénario supplémentaire(s) en vous référant notamment aux recommandations du guide méthodologique (page 57) ?

13. Compte-tenu de l'absence d'effet statistiquement significatif sur la SG, due à une interruption de la séquence hiérarchique, pouvez-vous tester en analyse de sensibilité une absence d'effet traitement sur la SG ?

Ajustement des données de SG du bras BSC sur le switch

14. Pouvez-vous présenter les durées médianes de SG, les HR et les intervalles de confiance des différentes méthodes sans et avec ajustement ? Enfin, veuillez présenter les courbes dans 2 graphiques, qui distinguent l'approche avec et sans recensure ?

Durée médiane et HR	Recensure	Sans recensure
Sans ajustement		
Méthode en 2 étapes complexe		
Méthode en 2 étapes simple		
RPSFT		

15. La méthode en deux étapes suppose qu'il n'y ait pas de facteurs de confusion non mesurés susceptibles d'avoir un effet sur le changement de traitement. Pouvez-vous décrire les caractéristiques des patients ayant switché ou non, présenter la méthode de sélection des covariables intégrées, et justifier de leur exhaustivité ? Enfin, veuillez discuter de la robustesse d'une telle approche dans le contexte d'un effectif de patients réduit ?

16. Pouvez-vous approfondir l'explication de la méthode de recensure, et justifier le choix en analyse de référence de cette approche, plutôt que celle sans recensure ?

Ajustement des données de SG des patients du groupe riprétinib qui ont poursuivi le traitement au-delà de la progression

17. Veuillez retenir en analyse de référence un ajustement de la SG des patients du groupe riprétinib qui ont poursuivi le traitement au-delà de la progression (actuellement en scénario 5). Une présentation et une discussion approfondie de la méthode réalisée sont attendues.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

D'une manière générale, la section portant sur la mesure et la valorisation des utilités devrait présenter les sources de données disponibles (essai clinique, littérature, etc.) et finalement retenues pour estimer les scores d'utilité associés aux états de santé, les méthodes d'estimation de ces scores, et leur intégration dans le modèle. Une mise à jour complète de la structure de cette section est attendue.

En particulier, l'approche adoptée, à travers la méthode d'estimation des scores d'utilité et des données sur lesquelles elle repose, questionne et apparaît être fragile en l'état.

18. Concernant la considération uniquement des données de la population non censurée, pouvez-vous :

- a. Justifier ce choix, et le discuter au regard notamment des éventuelles différences de caractéristiques entre les populations, en lien avec la question 7 ?
- b. Envisager une approche plus robuste en analyse de référence ?
- c. Conduire des analyses de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude associée à ce choix et discuter son impact sur les résultats du modèle ?

19. Concernant la méthode d'estimation des scores :

- a. Pouvez-vous préciser le taux de complétion des questionnaires d'EQ-5D-5L au cours du temps ?
- b. Pouvez-vous expliciter et documenter la méthode sur laquelle repose « l'analyse descriptive simple », et justifier son recours en comparaison à un modèle statistique, tenant en compte notamment de l'aspect longitudinal des mesures et des données manquantes ?
- c. Enfin, pouvez-vous discuter de l'impact de la méthode sur les estimations des scores d'utilité (quasi-équivalence) associés aux états SSP et SPP ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

D'une manière générale, la section portant sur les coûts devrait présenter les sources de données disponibles (essai clinique, littérature, etc.) les sources des données retenues, la méthode d'identification des ressources consommées, les méthodes de mesure et de valorisation, et leur intégration dans le modèle (i.e coût unique ou à chaque cycle). Une mise à jour complète de la structure de cette section est attendue.

20. Concernant l'actualisation des coûts, veuillez justifier l'application de l'inflation à l'année 2020 ? Merci d'actualiser les coûts en euros 2022, ou de justifier que le changement d'année a un impact limité.

21. Pouvez-vous discuter de la représentativité des traitements composants le BSC au regard de la pratique clinique courante française ? De plus, pouvez-vous justifier la considération de taux d'utilisation différents selon le bras de traitement ?

22. Concernant les tableaux 33 et 34 du rapport technique :
- a. Pouvez-vous expliciter dans quel poste de coûts s'inscrivent les ressources consommées dans ces tableaux ?
 - b. **Veuillez justifier le recours à une étude anglaise datant de 2016 pour identifier des ressources, et mesurer la fréquence de consommation de ces dernières selon le statut de progression, en discutant notamment de la transposabilité des données à la pratique clinique courante du système de santé français ?**
 - c. Des ressources semblent être administrées avant l'initiation du traitement (cf. légende du tableau 33). Merci de justifier ce choix, et notamment de l'intégration des coûts de résection palliative et de radiothérapie palliative en pré- comme en post-progression, si par ailleurs un coût de fin de vie est appliqué ?
23. Une réduction des hospitalisations est évoquée à travers la figure 34 et le tableau 31 du rapport technique. Quels étaient les motifs de ces hospitalisation (progression, suivi de la maladie, prise en charge des EI, autre) ? Est-ce intégré dans la modélisation ? Le cas contraire, pourquoi ?
- Par ailleurs, il semblerait que le coût d'« hospitalisation de jour » indiqué dans le tableau 34 soit apparenté plutôt à des coûts de consultation ? Merci d'explicitier ce point.
24. **En analyse de référence, veuillez appliquer un choix homogène, pour les 2 bras de traitement, concernant l'intensité de dose moyenne (100% dans les 2 bras ou intensité moyenne issue de l'essai dans les 2 bras). Et pouvez-vous tester à travers une analyse de sensibilité le choix retenu ?**
25. Du fait de l'ajustement des données de SG sur le switch, pouvez-vous confirmer qu'aucun coût de traitement par riprétinib n'est appliqué dans le bras BSC chez les patients ayant switché ?
26. **Pouvez-vous présenter un tableau synthétisant les coûts par patient intégrés au modèle (par état de santé et par traitement le cas échéant, en y distinguant les différents postes de coûts) ?**

VALIDATION

27. **La validation externe du modèle est insuffisante. Il est attendu une comparaison des données de SSP et de SG du bras comparateur BSC avec toute source jugée pertinente.**

	SG BSC						SSP BSC				
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	... mois		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	... mois
Résultats du modèle											
[A compléter]											
[A compléter]											

28. Pourriez-vous d'une part présenter la population de l'essai de phase 1 en 4e ligne de traitement (NCT02571036) et d'autre part, si pertinent, comparer les données d'efficacité issues de cette étude avec les simulations du modèle ? En cas d'écart, merci de discuter des différences observées.

ANALYSES DE SENSIBILITE

29. Pourriez-vous décrire l'analyse de sensibilité déterministe (ASD) réalisée en présentant les variables testées, et les variations associées ? Par ailleurs pouvez-vous expliquer les différences de résultats entre les tableaux 47 et 48 ?

30. Conformément au guide méthodologique, il est attendu une analyse de sensibilité sur le prix du riprétinib, en testant au minimum trois prix inférieurs au prix retenu en analyse principale. La courbe reliant ces niveaux de prix et les RDCR associés doit être présentée sur un graphique avec l'équation associée.

31. Pouvez-vous conduire les analyses de sensibilité en scénario suivantes ?

- a. sans ajustement de la SG sur le switch ;
- b. sans ajustement de la SG sur le switch, ni sur la poursuite du traitement par riprétinib après progression, et avec estimation de la durée de traitement tenant compte de la TTD et en valorisant les augmentations de dose.

32. Conformément au guide méthodologique, veuillez présenter une analyse de sensibilité en scénario avec un taux d'actualisation de 0% (et non 1%) ?

33. Pouvez-vous interpréter les résultats des analyses de sensibilité en scénario réalisées, et indiquer le pourcentage de variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence dans le tableau 50 du rapport technique ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1: Schéma de l'étude INVICTUS	21
Figure 2 : Survie globale dans les 3 groupes de patients depuis la randomisation – patients poursuivant le ripretinib, patients groupe placebo ayant changé de traitement pour riprétinib, patients groupe placebo sans changement de traitement	21
Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier de survie globale en fonction de la posologie de riprétinib	22
Figure 4 : Représentation de la SSP cumulative du ripretinib et du BSC avec le modèle logarithmique double complémentaire	22
Figure 5 : Représentation du test de « Schoenfeld residuals » pour la SSP	23
Figure 6 : Représentation des différents modèles paramétriques indépendants pour la SSP	23
Figure 7 : Courbe KM ajustée de la SG du bras BSC en analyse de référence	24
Figure 8 : Représentation de la SG cumulative du ripretinib et du BSC avec le modèle logarithmique double complémentaire	24
Figure 9 : Représentation du test de « Schoenfeld residuals » pour la SG	25
Figure 10 : Représentation des différents modèles paramétriques indépendants pour la SG	25
Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier de la TTD et la SSP lors de la période en double aveugle (population ITT)	26
Figure 12 : Taux de complétion des PRO dans l'essai INVICTUS	27

Table des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2 : Contexte administratif*	7
Tableau 3 : Contexte clinique	8
Tableau 4 : Résumé des résultats statistiques de qualité de l'ajustement pour les extrapolations de la SSP	23
Tableau 5 : Durées médianes de la SG résultantes après un ajustement en 2 étapes via un modèle complexe (analyse en référence)	24
Tableau 6 : Résumé des résultats statistiques de qualité de l'ajustement pour les extrapolations de SG	25
Tableau 7 : Taux d'EI appliqués dans le modèle	26
Tableau 8. Source de données des décrets d'utilité liés à la survenue des EI	27
Tableau 9 : Frais de transport	27
Tableau 10 : Médicaments administrés dans le cadre des meilleurs soins de support - coût par cycle	28
Tableau 11 : Coût des examens radiologiques	29

Tableau 12 : Coût des examens biologiques	29
Tableau 13 : Coût des consultations	30
Tableau 14 : Coûts unitaires des tests effectués par une partie des patients avant le traitement	30
Tableau 15 : Utilisation des ressources par patient, surveillance et tests	31
Tableau 16 : Coûts du scénario de base associés au traitement et à la gestion des EI utilisés dans le modèle	32
Tableau 17 : Coûts de fin de vie arrondis à l'euro près	33
Tableau 18 : Coûts des aidants	33
Tableau 19 : Comparaison de la survie sans progression et de la survie générale du modèle par rapport à l'étude INVICTUS	34
Tableau 20 : Taux prédits de survie au point de repère comparés à la courbe KM de l'étude INVICTUS	34
Tableau 21. Synthèse des résultats des analyses de l'incertitude associée aux choix structurants et relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation	34
Tableau 22. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité déterministe	35

Références bibliographiques

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. avr 2020;38(4):413-25.

Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. déc 2008;62(3):374-80.

Harrow BS, Eaton CB, Roberts MB, Assaf AR, Luo X, Chen Z. Health Utilities Associated with Hemoglobin Levels and Blood Loss in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. *Value Health*. juin 2011;14(4):555-63.

IGAS, Evaluation de l'application de la loi du 2 février 2016 sur la fin de vie. Tome 2 Annexes. https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-161R_Tome_2_.pdf

John R. Zalcborg, Michael C. Heinrich, Suzanne George, Sebastian Bauer. Clinical Benefit of Ripretinib Dose Escalation After Disease Progression in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of the INVICTUS Study. *The Oncologist*, July 2021., Volume 26, Issue 11 p. e2053-e2060.

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. nov 2013;14(12):1165-74

NICE Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. 2017

Olivier Mir, Claire Cropet, Maud Toulmonde, Axel Le Cesne, Mathieu Molimard. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial *Lancet Oncol* 2016; 17: 632–4

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC/BIC	Akaike information criterion / Bayesian information criterion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BDM-IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
BSC	Best supportive care (Soins de support)
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CIM	Classification internationale des maladie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENC	Étude nationale des coûts
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference on Rare Adult Solid Cancer
GHM/GHS	Groupe homogène de malades / Groupe homogène de séjours
GIST	Tumeur stromale gastro-intestinale
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IPCW	Inverse-probability-of-censoring weighting
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
NCCN	National Compre-hensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PRO	Patient reported outcomes
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time model

SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TNB	Table Nationale de Biologie
TTC	Toutes taxes comprises
TTD	Time to treatment discontinuation (durée sous traitement)

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

