



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

LONSURF (tipiracil/trifluridine)

En association au bévacicumab
chez les adultes atteints d'un can-
cer colorectal métastatique
(CCRm)

Validé par la CEESP le 15 octobre 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse de l'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	25
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	29
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	37
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	40
4.1. Choix structurants	40
4.1.1. Population d'analyse	40
4.1.2. Comparateurs	42
4.2. Modélisation	44
4.2.1. Population simulée	44
4.2.2. Structure du modèle	47
4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle	47
4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle	49
4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités	60
4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts	61
4.5. Validation du modèle	68
4.5.1. Validité interne	68
4.5.2. Validité externe	69
4.5.3. Validité croisée	70
4.6. Exploration de l'incertitude	76
4.6.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation	76
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	89
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	89
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	89

5.1.2. Option comparée	90
5.1.3. Estimation des parts de marché	90
5.1.4. Mesure et valorisation des coûts	90
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	93
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	93
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	95
Table des annexes	101
Table des illustrations et des tableaux	110
Références bibliographiques	114
Abréviations et acronymes	116

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 – octobre 2024 – ISBN : 978-2-11-172690-1

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 les laboratoires SERVIER, soutient une demande d'extension d'indication de la spécialité LONSURF (tipiracil/trifluridine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (CSS L.162-17) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).

La demande de remboursement concerne l'indication suivante : « en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR ». La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 04/05/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible entre 4 115 et 6 171 patients par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 100 396 €/QALY versus STIVARGA au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de 60 comprimés de 20 mg, non invalidé par la CEESP ;
- un impact budgétaire de 489 millions d'euros sur cinq ans au prix de [REDACTED] € TTC par boîte de 60 comprimés de 20 mg, non invalidé par la CEESP.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de LONSURF (tipiracil/trifluridine) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que LONSURF ne fait pas l'objet d'études cliniques interventionnelles actuellement. Une étude en vie réelle, dont le rapport final est attendu pour décembre 2024, est en cours.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) 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'objectif de cette analyse est d'évaluer l'efficience de l'introduction de LONSURF dans son indication d'AMM : « en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR ».

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et 7 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- la transposabilité de la population simulée à la population française, partiellement vérifiée sur certaines caractéristiques mais qui reste incertaine en l'absence de données sur les protocoles de traitement reçus antérieurement par les patients ;
- l'estimation, via la méta-analyse en réseau (MAR), des paramètres de l'efficacité relative spécifiques de patients en deuxième ou troisième ligne de traitement métastatique, qui n'est pas cohérente avec la population demandée au remboursement.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de 60 comprimés de 20mg, sur un horizon temporel de 5 ans et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficience de LONSURF en association au bévacizumab versus STIVARGA aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés de 43 973 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,5 année pour les années de vie gagnée (AVG) et 0,43 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) ;
- un RDCR de LONSURF + bévacizumab versus STIVARGA de 87 161 €/AVG et de 100 396 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR sont le *Hazard Ratio* (HR) associé à la survie globale de STIVARGA versus LONSURF en monothérapie, le HR associé à la survie globale de LONSURF + bévacizumab versus LONSURF en monothérapie et le HR associé à la survie sans progression de LONSURF + bévacizumab versus LONSURF en monothérapie, avec des variations respectives du RDCR de -20,6% à 122,3%, -31,5% à 104,6% et -27,6% à 34,1%.

Il est à noter que dans deux analyses de sensibilité, la frontière d'efficience est modifiée et LONSURF en monothérapie domine STIVARGA. Il s'agit de l'analyse testant l'absence de prise en compte des événements indésirables (EIs) (utilité + coût) et l'analyse testant l'absence de prise en compte du coût des EIs. Le RDCR de LONSURF + bévacizumab est alors de 96 844 €/QALY versus LONSURF en monothérapie pour les deux analyses.

La disposition à payer pour laquelle LONSURF + bévacizumab a une probabilité d'être coût-efficace de 80% est d'environ 145 000 €/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse de l'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie relatif à l'introduction sur le marché français de LONSURF en association au bévacizumab dans le traitement des

adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de LONSURF en association au bévacizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et 6 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- la transposabilité de la population simulée à la population française, partiellement vérifiée sur certaines caractéristiques mais qui reste incertaine en l'absence de données sur les protocoles de traitement reçus antérieurement par les patients (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité) ;
- l'estimation, via la méta-analyse en réseau (MAR), des paramètres de l'efficacité relative spécifiques de patients en deuxième ou troisième ligne de traitement métastatique, qui n'est pas cohérente avec la population demandée au remboursement (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de 60 comprimés de 20mg, et selon les choix structuraux et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'impact budgétaire de LONSURF en association au bévacizumab sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à 489 millions d'euros sur 5 ans (soit une augmentation de 47,7% des dépenses totales dans l'indication sur 5 ans) pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients (soit [REDACTED]% de la population rejointe totale).

Le coût d'acquisition et d'administration est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de LONSURF + bévacizumab ([REDACTED] de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans).

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de 60 comprimés de 20 mg, l'analyse de référence de l'efficacité de LONSURF en association au bévacizumab dans l'indication, aboutit à un RDCR de 100 396 €/QALY *versus* STIVARGA. Ces résultats sont associés à une forte incertitude et doivent être lus avec précaution en raison :

- du design de l'essai clinique SUNLIGHT, ne permettant pas de documenter l'apport de LONSURF dans l'association par rapport au bévacizumab ;
- de l'absence de données permettant d'identifier la proportion de patients français précédemment traités par bévacizumab ;
- de l'intégration des données d'efficacité relative issues de la MAR.

Concernant ce dernier point, les estimations des *hazard ratio* (HR) issus de la MAR reposent sur un réseau composé d'études hétérogènes et sur le choix de considérer des patients en 2^e et 3^e ligne de traitement, ce qui est incohérent avec l'indication demandée au remboursement. Toutes choses égales par ailleurs, la prise en compte de patients en 3^e ligne de traitement uniquement est associée à une augmentation de près de 50% du RDCR *versus* STIVARGA, selon une analyse réalisée par le SEM.

L'impact budgétaire s'élève à 489 millions d'euros sur 5 ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients, ce qui correspond à une augmentation de 47,7% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives, visant notamment à documenter :

- la durabilité de l'efficacité du traitement dans le temps ;
- les caractéristiques des patients traités ainsi que leur prise en charge.

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	-	+	++
Objectif			
L'objectif de l'analyse aurait pu intégrer les critères d'éligibilité au remboursement relatifs au score ECOG des patients.	-		
Choix structurants			
La discussion relative à la réalisation d'analyses en sous-population en fonction d'un traitement antérieur par bévacizumab est limitée.	-		
La sélection des comparateurs se limite aux traitements indiqués en 3 ^e ligne du CCRm et exclut de l'analyse les traitements des lignes antérieurs pouvant potentiellement être utilisés au même stade de la prise en charge.	-		
Modélisation			
La transposabilité de la population simulée à la population française est partiellement vérifiée sur certaines caractéristiques (âge et score ECOG) et reste incertaine en l'absence de données sur les traitements antérieurs des patients.		+	
L'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement de LONSURF + bévacizumab tout au long de l'horizon temporel est incertaine, son impact sur les résultats est exploré.	-		
L'estimation d'efficacités spécifiques de patients en 2 ^e et 3 ^e ligne de traitement métastatique issues de la MAR n'est pas cohérente avec la population demandée au remboursement et est susceptible d'avoir un impact important sur les résultats.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
L'application de l'estimation ponctuelle du HR de LONSURF + bévacicumab par rapport à STIVARGA induit la modélisation d'un bénéfice sur la survie globale non démontré. L'impact sur les résultats n'est pas exploré et demeure inconnu.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Les scores d'utilité estimés à partir des données de la littérature (étude CORRECT) questionnent la robustesse de ceux estimés à partir de l'étude pivot (SUNLIGHT). Toutefois, la transposabilité entre les populations de ces études n'est pas assurée.	-		
La sélection des sources ainsi que les hypothèses permettant de documenter les désutilités liées aux Els sont insuffisamment décrites et justifiées, notamment dans le contexte de l'évaluation d'une intervention présentant un profil de tolérance marqué.	-		

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
L'objectif de l'analyse aurait pu intégrer les critères d'éligibilité au remboursement relatifs au score ECOG des patients (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		
Population cible			
La discussion relative à la réalisation d'analyses en sous-population est limitée (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		
La modélisation de parts de marché de STIVARGA constantes au cours du temps malgré l'introduction de LONSURF + bévacicumab semble peu plausible et est insuffisamment explorée.	-		
Scénarios à comparer			
La sélection des comparateurs se limite aux traitements indiqués en 3 ^e ligne du CCRm et exclut de l'analyse les traitements des lignes antérieures pouvant potentiellement être utilisés au même stade de la prise en charge (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		
Données cliniques mobilisées			
La transposabilité de la population simulée à la population française est partiellement vérifiée sur certaines caractéristiques (âge et score ECOG) et reste incertaine en l'absence de données sur les traitements antérieurs des patients (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).		+	
L'estimation d'efficacité spécifiques de patients en 2 ^e et 3 ^e ligne de traitement métastatique issues de la MAR n'est pas cohérente avec la population demandée au remboursement et est susceptible d'avoir un impact important sur les résultats (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).		+	
L'application de l'estimation ponctuelle du HR de LONSURF + bévacicumab par rapport à STIVARGA induit la modélisation d'un bénéfice sur la survie globale non démontré. L'impact sur les résultats n'est pas exploré et demeure inconnu (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		
L'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement de LONSURF + bévacicumab tout au long de l'horizon temporel est incertaine. De plus, l'exploration de l'incertitude relative à cette hypothèse n'a pas été réalisée.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3 : Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	LONSURF 15/6,14 mg et 20/8,19 mg, comprimé pelliculé (trifluridine/tipiracil). Chez l'adulte, la dose initiale recommandée, en monothérapie ou en association au bévacizumab, est 35 mg/m²/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux Jours 1 à 5 puis aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4 du RCP). Lorsque LONSURF est utilisé en association au bévacizumab dans le traitement d'un CCR métastatique, la dose de bévacizumab est de 5 mg/kg de poids corporel administré 1 fois toutes les 2 semaines. Veuillez consulter l'information produit complète de bévacizumab.
Laboratoire	Les Laboratoires Servier.
Domaine thérapeutique	Oncologie digestive.
Motif de l'examen	Extension d'indication.
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 26/07/2023. LONSURF est indiqué en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR.
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	ASMR modérée (III).
Statut particulier	Sans objet.
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Sans objet.
Prix publié au J.O.	LONSURF 15 mg / 6,14 mg, comprimé pelliculé, B/20 : 565,02 € TTC (495,00 € HT). LONSURF 15 mg / 6,14 mg, comprimé pelliculé, B/60 : 1626,35 € TTC (1485,00 € HT). LONSURF 20 mg / 8,19 mg, comprimé pelliculé, B/20 : 741,91 € TTC (660,00 € HT). LONSURF 20 mg / 8,19 mg, comprimé pelliculé, B/60 : 2154,46 € TTC (1980,00 € HT).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : ████████ € en année 1, ████████ € en année 2, ████████ € en année 3. – Population rejointe : ████████ patients en année 1, ████████ patients en année 2, ████████ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : entre 4 115 et 6 171 patients par an.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.

Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel

Allemagne : LONSURF 15 mg / 6,14 mg, comprimé pelliculé, B/20 : 623,08 € HT.
 Espagne : non commercialisé.
 Italie : non commercialisé.
 Royaume-Uni : non commercialisé.

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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 4 : Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	LONSURF est composé d'un antinéoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le chlorhydrate de tipiracil.
Pathologie concernée	Le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum. Avec 47 582 nouveaux cas estimés en 2023 dont 55% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3ème rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme et au 2ème rang chez la femme. Ce cancer constitue la deuxième cause de décès par cancer en France. Il représente près de 12 % de l'ensemble des décès par cancer, en particulier chez les 65 ans et plus (1). Les taux de survie à cinq ans varient de 90% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique). Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas. Environ 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50% évolueront vers ce stade au cours de la maladie (2). En troisième ligne du cancer colorectal métastatique, le pronostic est sombre avec une survie globale médiane estimée entre 5 mois et 7,1 mois (avis CT LONSURF/RECOURSE 09/11/2016 [3], STIVARGA 14/05/14 [4]) selon les alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porte en premier lieu sur l'évaluation du caractère résécable ou non résécable de la tumeur primitive et des métastases. Les recommandations européennes de l'<i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) et françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables). Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire), notamment le protocole FOLFOX (oxaliplatine + 5-FU). Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées en association à une chimiothérapie est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score PS-ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) dégradé, insuffisance cardiaque). En première ligne, les protocoles de chimiothérapies recommandés comportent quasi systématiquement une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) ± thérapie ciblée. En cas d'échec, les médicaments utilisables pour les lignes ultérieures, fonction du type de chimiothérapie précédemment administrée et du statut mutationnel des tumeurs, sont les protocoles de chimiothérapies à base de 5-FU, d'irinotécan ou d'oxaliplatine (FOLFOX, FOLFIRI) associés ou non à un anti-VEGF (bévacicumab, ramucirumab, aflibercept uniquement en association au FOLFIRI en deuxième ligne) ou un anti-EGFR (panitumumab, cetuximab), les anti-EGFR en monothérapie ou en association à l'irinotécan, LONSURF (trifluridine/tipiracil), STIVARGA (régorafénib) ou BRAFTOVI

	(encorafénib) en association au cetuximab. Les fluoropyrimidines constituent donc le traitement de référence du cancer colorectal métastatique, dès la première ligne de traitement et lors des lignes de traitement ultérieures (Avis CT TEYSUNO 05/04/23 [2]).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	LONSURF en association au bévaccizumab est un traitement de 3 ^e ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR.

Essais cliniques en cours

Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel dans le dossier déposé auprès de la CT.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de l'analyse est d'établir la frontière d'efficience en considérant toutes les stratégies thérapeutiques pertinentes dans la population éligible à LONSURF dans son indication d'AMM : « en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR ».	L'objectif, tel que formulé par l'industriel, est cohérent avec l'indication demandée au remboursement. Toutefois l'analyse proposée ne semble pas répondre à l'objectif avancé cf. analyse critique relative à la population simulée, aux comparateurs et la méta-analyse en réseau (MAR) ci-après. L'objectif de l'analyse aurait pu être restreint aux patients avec un score ECOG de 0 ou 1, conformément aux critères d'inclusion de l'essai SUNLIGHT. Ces critères ont également été spécifiés lors de la primo-évaluation de LONSURF (cancer gastrique métastatique (5).	Mineure
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) complétée par une analyse coût-efficacité (ACE).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé. NB : Les conséquences de la maladie dans le secteur domestique (impact pour la famille) et le secteur médico-social (aide à domicile, séjours en hospice, allocations handicap) ne sont pas considérés en raison d'un manque de données spécifiques à l'indication concernée en France. Il n'est pas attendu de différences entre les différents bras de traitement.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans (durée déterminée). Le choix de cet horizon temporel prend en compte : - L'histoire naturelle de la maladie ; - L'âge médian au diagnostic des patients de 71 ans chez l'homme et 72 ans chez la femme) ;	Le choix d'un horizon temporel de 5 ans en analyse de référence est acceptable au regard de l'évolution des patients atteints d'un CCRm, et permet de capter la majeure partie des bénéfices attendus pour les patients traités par LONSURF + bévacizumab.	Aucune

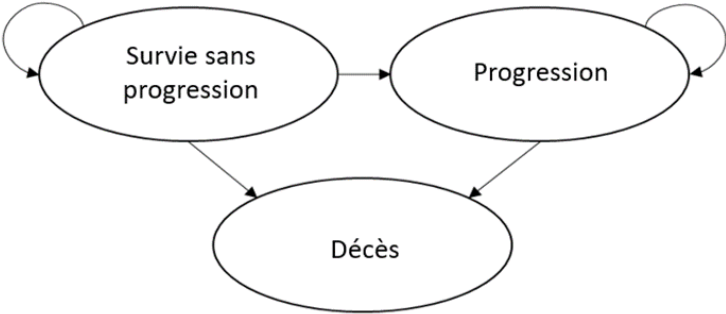
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- L'espérance de vie des patients atteints d'un CCRm, avec une médiane de durée de vie des patients de 30 mois en 1^{re} ligne de traitement et de 5 (bras placebo de l'étude CORRECT) à 7,1 mois (bras LONSURF en monothérapie de l'étude RECOURSE) avec les traitements actuellement disponibles avant l'arrivée de LONSURF dans son indication en association au bévacicumab en 3^e ligne de traitement ; - Le nombre de patients encore en vie à la fin de l'horizon temporel. Selon les courbes d'extrapolation retenue pour la survie globale, A 5 ans, respectivement de 5% et 1% des patients sont encore en vie dans les bras LONSURF + bévacicumab et LONSURF en monothérapie. <i>Analyses de sensibilité :</i> - 3 ans (RDCR +10%) ; - 7 ans (RDCR -3%) ; - 10 ans (RDCR -4%).	Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus, respectivement 12%, 3% et 3% des patients sont encore en vie dans les bras LONSURF + bévacicumab, LONSURF en monothérapie et STIVARGA. Ces estimations semblent optimistes compte tenu : - du pronostic sombre de la maladie (avis CT LONSURF/RECOURSE 09/11/2016 [3], STIVARGA 14/05/14 [4]) ; - du profil des patients inclus dans l'essai clinique SUNLIGHT (patients en échec de plusieurs lignes de traitements et dont le délai médian depuis le diagnostic initial de métastases est de 21 mois). Une discussion sur le profil des patients susceptibles d'être encore en vie après 3 et 5 ans de simulation aurait été pertinente (notamment sur le nombre de sites présentant des métastases et leur localisation). Un horizon temporel plus court aurait pu être considéré en analyse de référence. Toutefois la disponibilité d'une analyse de sensibilité (AS) considérant un horizon temporel de 3 ans permet d'explorer l'incertitude relative à ce choix (augmentation du RDCR de 10%).	
Actualisation : 2,5%. <i>Analyses de sensibilité :</i> - 0% (RDCR -1%) ; - 4,5% (RDCR +1%).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : La population d'analyse correspond à la population de LONSURF dans son indication en association au bévacicumab. Il s'agit de la population de patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR. <i>Analyse de sensibilité - sous-population :</i> - patients non précédemment traités par bévacicumab (RDCR -12,51%) ; - patients précédemment traités par bévacicumab (RDCR +8,44%).	La population d'analyse est cohérente avec celle de la demande de remboursement. Concernant les sous-populations d'analyse : A la lecture des <i>forest plots</i> présentées en complément C (cf. Figure 7 et Figure 8), différentes caractéristiques des patients semblent s'apparenter à des facteurs modificateurs d'effet, notamment le score ECOG ou encore un traitement antérieur par bévacicumab (sur la survie globale ainsi que la survie sans progression). A la suite de l'échange technique, l'industriel a réalisé les tests d'interaction des analyses en sous-populations définies a priori. Bien que ces analyses restent exploratoires, la variable « traitement antérieur par bévacicumab » est significative pour la survie	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	globale, et les variables « temps depuis le diagnostic de la dernière métastase, statut RAS, traitement ultérieur par regorafenib » sont significatives pour la survie sans progression. Au regard de ces éléments et de la population française susceptible d'être traitée précédemment par bévacizumab (Cf population simulée), l'analyse en scénario en sous-populations en fonction d'un traitement antérieur par bévacizumab apparaît pertinente, mais les résultats obtenus n'ont pas été discutés par l'industriel. Cette analyse, bien qu'exploratoire, suggère que le RDCR augmente de 8% lorsque les patients ont précédemment reçu du bévacizumab. La discussion relative à la pertinence d'analyses en sous-populations selon le statut mutationnel du gène RAS aurait pu être approfondie, notamment au regard des <i>forest plots</i> relatives à la survie sans progression et des tests d'interaction associés qui semblent souligner une hétérogénéité d'effet au sein de ces populations. De plus, le statut RAS était un facteur de stratification dans l'essai SUNLIGHT, et semble identifié dans la littérature comme un potentiel facteur modificateur d'effet de traitement.	Mineure
Options comparées Intervention évaluée : LONSURF en association au bévacizumab Comparateurs : – LONSURF en monothérapie ; – STIVARGA en monothérapie. Le choix des comparateurs repose sur : – les recommandations françaises et internationales : • Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) ; • European Society for Medical Oncology (ESMO) ; – les résultats d'une étude de marché ; – des avis d'experts.	Les options de traitement dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) sont variées et définies par les recommandations de traitement en vigueur (TNCD et ESMO) en fonction du statut MMR tumoral, du statut mutationnel des tumeurs pour les gènes RAS et BRAF et des types de chimiothérapie précédemment administrée. L'état de santé des patients (évalué notamment à travers le score ECOG) oriente également la prise en charge de ces derniers. Ainsi, les recommandations de prise en charge en 1^{re} ligne de traitement métastatique ne sont pas clairement établies. Au regard de leur indication respective, LONSURF en monothérapie et STIVARGA représentent des comparateurs d'intérêt dans l'indication demandée au remboursement et leur inclusion dans l'analyse est ainsi pertinente. La sélection des comparateurs présente cependant des limites, notamment liées à : – l'exclusion de traitements pouvant être utilisés en 3^e ligne également, lorsque non utilisés en lignes antérieures (entre autres, le cetuximab ou le panitumumab en monothérapie/en association à l'irinotecan). L'exclusion de ces alternatives interroge d'autant plus que certaines sont utilisées dans l'état post-progression (correspondant à une 4^e ligne de traitement) ; – l'exclusion des soins de support, pouvant représenter un comparateur chez les patients ayant un état de santé trop dégradé pour recevoir des traitements actifs (score ECOG >1) ;	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	– l'absence de données robustes concernant les taux d'utilisation des traitements de 3^e ligne ; – l'indisponibilité des données de l'étude PROMETCO, ne permettant pas de renseigner sur la pratique courante et de discuter de l'impact de l'exclusion de ces traitements sur les résultats de l'analyse.	

Modélisation

Population simulée : population de l'essai SUNLIGHT sur laquelle repose l'extension d'indication de LONSURF. Analyse de la représentativité : comparaison aux données issues de l'étude PROMETCO (population totale et patients français – cf. Tableau 13, complément C). L'étude PROMETCO est une étude en vie réelle, internationale prospective dont l'objectif est notamment de collecter les caractéristiques cliniques et les schémas de traitement de 738 patients atteints de cancer colorectal métastatique traités et ayant progressé à deux reprises. <i>Analyse de sensibilité :</i> – poids moyen de 70 kg (RDCR 0%) ; – surface corporelle de 1,7m² (RDCR 0%) ; – âge des patients de l'étude PROMETCO (66 ans) (RDCR -0,9%).	La disponibilité de données de vie réelle à travers l'étude PROMETCO permet de comparer la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par LONSURF + bévacizumab. Certaines différences sont identifiées entre les patients de l'essai SUNLIGHT et les patients français de l'étude PROMETCO, notamment en termes d'âge (respectivement 61 ans en moyenne dans le bras intervention contre 69 ans), de genre, ou de score ECOG (16% des patients de l'étude en vie réelle présentant un score ECOG de niveau 2 contre aucun dans l'essai SUNLIGHT). Ainsi la population de l'essai SUNLIGHT semble plus jeune et moins sévère que la population française susceptible d'être traitée en vie réelle. L'impact de ces différences n'a pas été discuté par l'industriel mais est potentiellement faible, l'âge et le score ECOG ne semblant pas être des variables modificatrices de l'effet traitement (cf. tests d'interaction – complément C section 4.2.3.1). Certaines données de l'étude PROMETCO n'étant à ce jour pas encore disponibles, telles que le nombre et le type de protocoles de traitement antérieurs reçus par les patients au stade métastatique, une incertitude demeure sur la transposabilité des patients de l'essai SUNLIGHT à ceux susceptibles d'être traité en pratique courante. Selon avis d'experts de la HAS, il est attendu en pratique courante que la majorité des patients français en 3^e ligne du CCRm aient reçu en ligne antérieure du bévacizumab. Ainsi, la proportion de patients précédemment traités par bévacizumab dans l'essai SUNLIGHT (72,4% et 71,5% dans le groupe LONSURF + bévacizumab et LONSURF en monothérapie respectivement) est probablement inférieure à celle attendue en vie réelle. Par ailleurs, la transposabilité de la population simulée ne semble pas avoir été abordée dans le cadre d'un comité scientifique. Il était attendu que l'industriel complète les discussions relatives à la transposabilité à minima avec des avis d'experts.	Importante
---	---	------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Modèle : Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – Survie sans progression (SSP) ; – Progression ; – Décès. Figure 1. Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé 	La structure du modèle retenue est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie. Le choix d'un modèle de survie partitionnée est pertinent au regard des données cliniques sur lesquelles il repose (médianes de survie atteintes dans les bras de l'essai SUNLIGHT).	Aucune
Événements intercurrents Événements indésirables (EIs) : – EIs de grade 3/4 survenus au cours de l'essai SUNLIGHT ; – EIs retranscrits dans l'avis du NICE TA86.6 Traitements post-progression : – Traitements issus des données poolées de l'essai SUNLIGHT pour LONSURF en monothérapie et LONSURF + bévacicumab ; – Hypothèse d'une équivalence des traitements post-progression entre les bras simulés.	En raison de l'absence de traitement ayant démontré une efficacité chez les patients en échec de la 3^e ligne du CCRm, il n'existe pas de consensus sur les traitements post-progression dans l'indication. En l'absence de données disponibles permettant de renseigner les traitements post-progression du bras STIVARGA, l'hypothèse d'équivalence des traitements post-progression est entendable. Les données étant issues de l'essai SUNLIGHT pour les trois bras de traitement, le modèle ne prend pas en compte la possibilité d'administrer LONSURF + bévacicumab en traitement ultérieur pour les patients progressant sous LONSURF en monothérapie ou STIVARGA.	Aucune
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 5 ans Cycles : 1 semaine, sans correction de demi-cycle. Hypothèses d'extrapolation <i>Données d'efficacité</i>	La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu. Une durée de cycle d'une semaine est acceptable avec l'histoire de la maladie et est compatible avec les données cliniques disponibles ainsi que l'horizon temporel considéré.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Bras LONSURF en monothérapie : ajustement des données observées dans l'essai SUNLIGHT à partir d'une fonction paramétrique et extrapolation au-delà du suivi de l'essai ; – Bras LONSURF en association au bevacizumab : hypothèse des risques proportionnels vérifiée. Application des HR issus de la méta-analyse en réseau (MAR) aux courbes extrapolées de LONSURF en monothérapie ; – STIVARGA : application des HR issus de la MAR aux courbes extrapolées de LONSURF en monothérapie. <i>Durée de traitement</i> – Hypothèse d'un maintien des traitements jusqu'à progression des patients (pour l'ensemble des interventions). <i>Persistance de l'effet traitement</i> – Hypothèse d'un maintien des effets relatifs dans le temps de LONSURF en association et de STIVARGA par rapport à LONSURF en monothérapie (application de HR constants) sur la totalité de l'horizon temporel. <i>Analyses de sensibilité : cf. méthodes d'estimation des courbes de survie ci-après ;</i> – <i>Effet traitement relatif nul à après la période d'observation (RDCR +46%) ;</i> – <i>Effet traitement relatif décroissant dans le temps à partir de la fin de la période d'observation de l'essai SUNLIGHT jusqu'à la fin de l'horizon temporel (RDCR +10%).</i>	L'hypothèse d'un maintien des efficacités relatives de LONSURF en association et de STIVARGA par rapport à LONSURF en monothérapie tout au long de l'horizon temporel (5 ans) est source d'incertitude compte-tenu de la période d'observation de 14,1 mois de l'essai SUNLIGHT. L'industriel justifie cette hypothèse par la maturité des données de l'essai et l'absence de données permettant de modéliser précisément l'atténuation des effets des traitement dans le temps ou après l'arrêt de ces derniers. En l'absence de données permettant de justifier un maintien de l'efficacité tout au long de l'horizon temporel, il était attendu qu'un choix conservateur soit réalisé en analyse de référence. L'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement est explorée en analyse de sensibilité. Les analyses en scénario proposées (<i>effet traitement relatif nul ; effet traitement relatif décroissant</i>) mettent en évidence la sensibilité des résultats à cette hypothèse.	Mineure
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données : – Essai SUNLIGHT pour le bras LONSURF en monothérapie ; – Résultats de la MAR pour les autres interventions modélisées. Méthode d'estimation : – LONSURF en monothérapie : extrapolation des courbes de Kaplan-Meier (KM) de survie globale (SG) et de SPP issues de l'essai SUNLIGHT, selon respectivement une distribution Log-normale et une distribution Gamma-généralisée.	Estimation des efficacités relatives par la comparaison indirecte L'utilisation des HR estimés via la MAR suppose la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour l'ensemble des études composant le réseau. Les résultats des tests de Grambsch et Therneau fournis par l'industriel n'invalident pas ces hypothèses (à l'exception des études Xu et al. (6) pour la SSP et Van Cutsem et al (7) pour la SG (cf. complément C, section « Hypothèses d'extrapolation »). La réalisation de méta-analyses bayésiennes à effets fixes et effets aléatoires interroge (cf. ci-après). Bien que le choix de considérer les résultats du modèle à effets aléatoires est justifié par l'industriel, une analyse de sensibilité considérant ceux du modèle à effets fixes aurait été intéressante.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Événements indésirables : – Sélection des EI : • LONSURF + bévacicumab et LONSURF en monothérapie : sélection des Els de grade 3/4 sur la fréquence (5 cas devant être rapportés), non prise en compte de la récurrence dans le calcul des nombres de cas ; • STIVARGA : intégration des Els rapportés dans l'avis du NICE TA866 : sélection des Els de grade 3/4 à un seuil $\geq 2\%$. – Non prise en compte de la récurrence des Els. – Impact sur les coûts et les utilités modélisés au premier cycle. La non prise en compte de la récurrence repose sur le souhait d'adopter une approche homogène dans la prise en compte des Els pour l'ensemble des comparateurs. Traitements post-progression : – Pour les bras LONSURF en association et LONSURF en monothérapie : prise en compte des traitements post-progression observés dans l'essai SUNLIGHT (intégration des données <i>poolées</i>). Reconstruction des traitements post-progression : absence de retraitement par LONSURF. – Pour le bras STIVARGA : hypothèse que les traitements post-progression sont identiques à ceux des bras comprenant la spécialité LONSURF. Reconstruction des traitements post-progression : absence de retraitement par STIVARGA. <i>Analyse de sensibilité :</i> – <i>Prise en compte de la récurrence des Els (RDCR +6%) ;</i> – <i>Non prise en compte des Els (RDCR -4,5%) ;</i> – <i>Non prise en compte des traitements post-progression (RDCR +0,4%) ;</i> – <i>Durée des traitements post-progression de 5 mois (RDCR -0,6%).</i>	– en monothérapie, dans l'essai RECOURSE, plus de 50% des patients avait expérimenté un événement indésirable de grade ≥ 3 lié au traitement (5) ; – dans l'essai SUNLIGHT, 72,4% des patients dans le groupe LONSURF + bévacicumab et 69,5% des patients dans le groupe LONSURF ont eu au moins un EI de grade 3/4. La sélection appliquée permet de modéliser respectivement 78% et 66% des Els de grade 3/4. La tolérance représentant une composante importante de l'analyse, la méthode de sélection des Els aurait dû être mieux justifiée par l'industriel, notamment le seuil retenu ainsi que l'exclusion des Els de grade 1 et 2. D'autant plus que les Els semblent avoir un impact élevé sur le RDCR par rapport à ce qui peut être observé dans d'autres avis économiques ; l'absence de prise en compte des Els est associée à une diminution du RDCR de 4,5%. Le choix de ne pas modéliser de récurrence des Els afin d'adopter une approche homogène pour l'ensemble des comparateurs est acceptable, car celle-ci n'est pas disponible pour STIVARGA. Il est toutefois à noter que la prise en compte de la récurrence pour les bras LONSURF + bévacicumab et LONSURF en monothérapie a un impact important sur le RDCR (+6%).	
Validation		
Validation technique : contrôle qualité réalisé avec vérification de la concordance des données et hypothèses, et test de fonctionnalité. Validation interne : comparaison des données prédites (SG et SPP) par le mo-dèle à celles de l'essai SUNLIGHT, aux 6^e, 12^e et 18^e mois.	Validation technique La validation technique réalisée par l'industriel est acceptable. Validation interne Les résultats du modèle ont tendance à surestimer la SG dans le bras LONSURF + bévacicumab et à la sous-estimer dans le bras LONSURF en monothérapie, en faveur de l'association évaluée.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
Validation externe : - Bras LONSURF en monothérapie : comparaison des données prédites par le modèle (SG, SSP) à celles issues de la littérature, à savoir l'essai RECOURSE (7,8). et l'étude Bullement et al.(9), cf. section 4.5 du complément C. - Bras STIVARGA : comparaison des données prédites par le modèle (SG, SSP) à celles issues de la littérature, à savoir l'essai CORRECT et l'étude Bullement et al. (9), cf. section 4.5 du complément C. Validation croisée : - Comparaison des choix méthodologiques du modèle évalué et des publications retenues pour la validité externe : - publications HTA : Armstrong et al. 2022 (10), Ramaekers et al. 2018 (11), pERC 2015 (12,13) et 2019 (14), cf. section 4.5.3 du complément C ; - littérature : Bullement, 2018 (9), Cho 2018 (15), Cho 2022 (16) et Goldstein 2015 (17), cf. section 4.5.3 du complément C.	Validation externe Les taux de SG et de SSP modélisés sont similaires aux taux observés dans l'essai RECOURSE pour LONSURF en monothérapie et à ceux de l'essai CORRECT pour STIVARGA : peu de différences ont été observées entre les résultats du modèle. Validation croisée Les choix de modélisation réalisés dans le cadre de ce dossier sont proches de ceux observés dans la littérature, en ce qui concerne la réalisation de sous-population, les comparateurs ou encore la structure du modèle. Les résultats obtenus, notamment concernant les données d'efficacité, semblent similaires à ceux obtenus dans la littérature.									
Estimation de l'utilité										
Sources de données : - Essai clinique SUNLIGHT : recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L. Valorisation : matrice française (18). Scores d'utilité introduits dans le modèle : - Modèle linéaire mixte à mesures répétées intégrant la progression des patients comme unique covariable. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th><th>Scores d'utilité</th><th>Source</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie sans progression</td><td>0,892*</td><td rowspan="2">Essai clinique SUNLIGHT</td></tr> <tr> <td>Progression</td><td>0,841*</td></tr> </tbody> </table> <i>*Les paramètres du modèle ayant permis d'estimer les scores d'utilité sont présentés dans le complément C (cf. section 4.3).</i>	Etat de santé	Scores d'utilité	Source	Survie sans progression	0,892*	Essai clinique SUNLIGHT	Progression	0,841*	De manière générale, les sources de données sur les utilités, ainsi que leur valorisation avec la matrice de pondération française sont présentées. Les faibles variations relatives aux scores d'utilité observées lors de la progression des patients semblent cohérentes avec le profil des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par LONSURF + bévacizumab (en troisième ligne métastatique). Le recueil limité de questionnaires de qualité de vie après la progression des patients (1 975 questionnaires en pré-progression versus 304 questionnaires en post-progression), limite la compréhension de l'évolution de la qualité de vie des patients au cours de leur prise en charge. Concernant le recours à un modèle linéaire à mesures répétées afin d'estimer les scores d'utilité associés aux différents états de santé : - ce choix est conforme aux recommandations méthodologiques et permet de considérer l'aspect longitudinal des données individuelles ; - le modèle incluant uniquement la variable « progression des patients » est acceptable dans la mesure où la variable « traitement » n'est pas statistiquement significative (cf. Tableau 24 du complément C).	
Etat de santé	Scores d'utilité	Source								
Survie sans progression	0,892*	Essai clinique SUNLIGHT								
Progression	0,841*									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Application de désutilités liées : – aux EIs : • valeurs des désutilités issues de la littérature et hypothèses (cf. Complément C, section 4.3) ; • durées issues de l'essai clinique SUNLIGHT. – à l'âge selon la méthode décrite par Szende et al. (19). Analyses de sensibilité : – Absence d'ajustement des désutilités sur l'âge (RDCR -1%) ; – Non prise en compte des désutilités liées EI (RDCR -1%) ; – Prise en compte des données de qualité de vie issues de l'essai CORRECT (RDCR : +26%).	Le résultat de l'analyse de sensibilité prenant en compte les scores d'utilité estimés à partir des données qualité de vie issues de l'essai CORRECT (RDCR + 26%) vient questionner la robustesse des scores d'utilité estimés dans l'essai SUNLIGHT, et est insuffisamment discuté par l'industriel. Cette analyse reste toutefois incertaine, en raison des différences entre les patients de l'essai CORRECT et ceux de l'essai SUNLIGHT, notamment en termes de ligne de traitement (l'essai CORRECT ayant inclus 39% de patients en 4ème ligne de traitement ou plus, contre aucun dans l'essai SUNLIGHT). Comme indiqué en section « événements intercurrents », LONSURF est associé à un profil de tolérance marqué. L'impact des EIs sur la qualité de vie des patients est observable à travers les résultats des analyses de sensibilité prenant en compte la récurrence des EIs (RDCR +6%) ou les excluant de l'analyse (RDCR -5%). Le recours à différentes sources issues de la littérature afin de documenter les niveaux de désutilités associés aux différents EIs est acceptable. Cependant, la méthode de sélection de ces sources et les hypothèses associées aux durées des EIs n'ont pas été discutées par l'industriel.	Mineure
Estimation des coûts		
Les coûts sont exprimés en €2023 à partir de l'Indice des prix à la consommation « Ensemble des ménages – France métropolitaine – Service de Santé » base 2015. L'ensemble des ressources consommées et les coûts unitaires sont présentés dans le Complément C. Les tarifs des GHM étaient utilisés dès lors que le taux de sondage était inférieur à 20% ou l'erreur relative d'échantillonnage était jugé « mauvaise » dans l'étude nationale des coûts (ENC) 2019. Les coûts pris en compte dans la modélisation sont décrits ci-dessous ainsi que dans le complément C, section 4.3). – Coût d'acquisition des traitements (LONSURF, bévacicumab et STIVARGA) ; – Coût d'administration des traitements ; – Coût de suivi de la pathologie ; – Coût des EI ; – Coût des traitements ultérieurs ;	Les postes de coûts sont présentés et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations méthodologiques. Concernant les coûts de traitements ultérieurs, ils sont du même ordre de grandeur entre LONSURF + bévacicumab, LONSURF en monothérapie et STIVARGA en raison de l'hypothèse d'équivalence des traitements post-progression entre les bras de traitement. Toutefois les coûts de bras STIVARGA étant légèrement plus élevés, une analyse en scénario appliquant un coût équivalent pour les trois bras de traitement aurait été intéressante. L'impact sur les résultats est toutefois attendu limité. Une incertitude demeure sur la valorisation du coût d'acquisition du bévacicumab. En effet, à ce jour il n'est pas possible de savoir s'il sera financé à travers la liste en sus ou intra-GHS. Le choix de considérer une prise en charge via la liste en sus en analyse de référence est toutefois conservateur et plausible en pratique réelle, au regard de	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Coût de transport ; – Coût de fin de vie. <i>Analyses de sensibilité :</i> – Valorisation de l'administration IV à partir de l'ENC (RDCR -2%) ; – Exclusion des coûts relatifs à la prise en charge des EIs (RDCR -4%) ; – Exclusion des coûts relatifs à la fin de vie (RDCR +1%) ; – Hypothèse d'un coût d'acquisition du bévacicumab correspondant à la 50% de son tarif sur la liste en sus (RDCR -10%) ; – Absence de coût relatif au bévacicumab (RDCR -19%) ; – Distribution du poids des patients selon SUNLIGHT (RDCR 0%) ; – Non prise en compte d'un gaspillage (RDCR -2%)	son inscription sur la liste en sus pour la majorité de ses indications, dont celles dans le CCRm. De plus ce choix est testé en analyse de sensibilité. Concernant l'intégration du coût de transport, sa non prise en compte pour les consultations ou les actes biologiques n'a pas été discutée par l'industriel. Toutefois, l'impact sur les résultats est attendu limité compte tenu des coûts associés.	

Exploration de l'incertitude

Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres (DSA)

- 135 paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 10%) ;
- Variables testées : caractéristiques de la population simulée (âge, proportion de femmes ; surface corporelle ; poids) ; données d'efficacité (HR appliqués sur les courbes de survie) ; proportion de patients recevant un traitement ultérieur ; données d'utilité (utilité à l'inclusion, utilité liée à la survie sans progression, désutilités) ; données de coûts.

Analyses de sensibilité déterministes en scénarios

Des analyses en scénarios sur les principaux choix structurants, hypothèses d'extrapolation, intégration des EI, sources des données d'utilités, des coûts d'acquisition ont été effectuées (cf. ci-après et complément C).

- Horizon temporel : 3, 7 et 10 ans ;
- Taux d'actualisation : 0% ; 4,5% ;
- Population simulée : Poids : 70 kg ; Surface corporelle : 1,7 m² ; Âge : 66 ans (étude PROMETCO) ;
- Modélisation de l'effet traitement :
 - Hypothèse de modélisation de l'effet traitement : Effet traitement relatif nul après la période d'observation de SUNLIGHT (14,1 mois) ; Effet

Les analyses de sensibilité réalisées sur les paramètres liés à l'efficacité des interventions (analyses déterministes et analyses probabilistes) sont documentées.

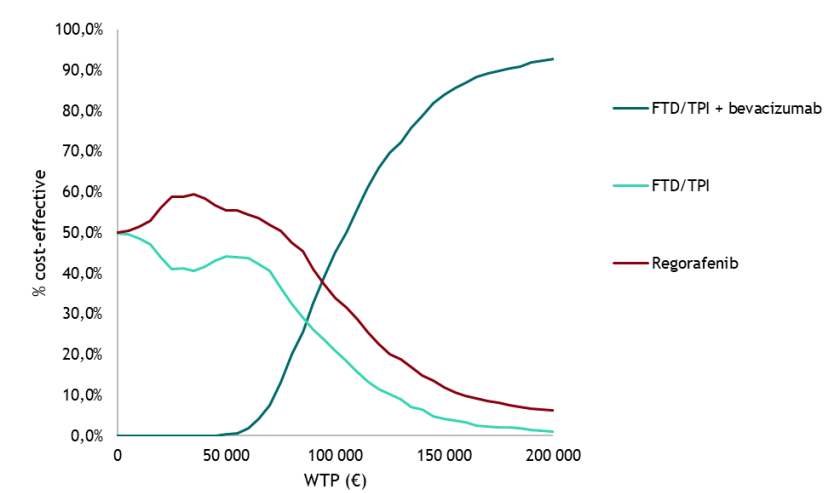
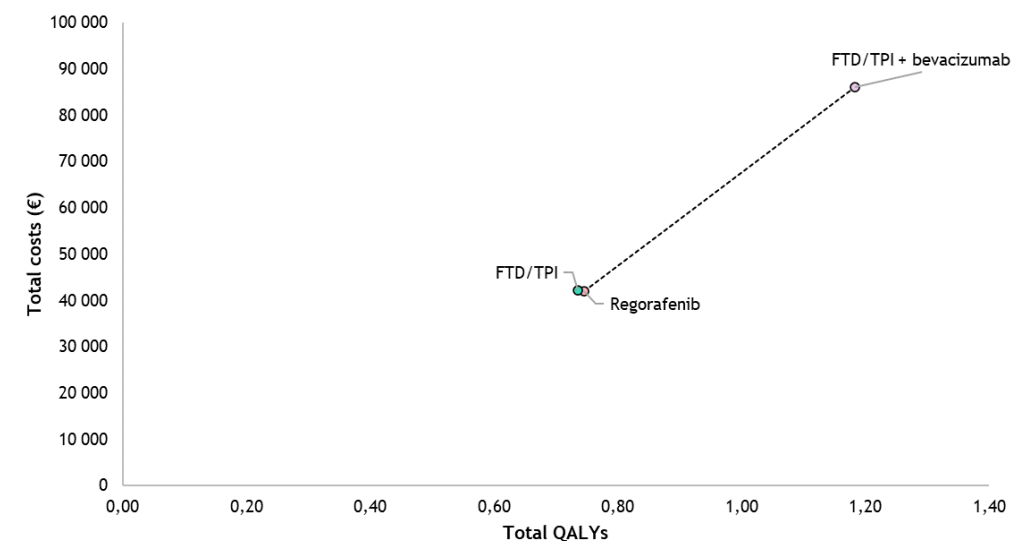
Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
traitement relatif décroissant dans le temps à partir de la période d'observation et jusqu'à la fin de l'horizon temporel ; • Extrapolation : - SSP : LONSURF en monothérapie - extrapolation fonction Log-normale ; - SG : LONSURF en monothérapie - extrapolation fonction Gamma-Généralisée, LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Log-logistique, – Durée de traitement : • LONSURF en monothérapie - extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT, autres traitements - application du HR des survies sans progressions (NMA) à la courbe LONSURF en monothérapie. • LONSURF en monothérapie - extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement de SUNLIGHT, LONSURF + bévacicumab - extrapolation loi Weibull des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT, STIVARGA - application du HR des survies sans progression (NMA) à la courbe LONSURF en monothérapie (TOT) – Données d'efficacité : • HR estimés à partir d'un modèle à effet fixe ; • HR LONSURF monothérapie versus LONSURF + bévacicumab issu de SUNLIGHT ; – Traitements post-progression : exclusion ; prise en compte d'une durée de 5 mois ; – Tolérance : Prise ne compte de la récurrence pour les EI du bras LONSURF + bévacicumab et LONSURF en monothérapie ; Non prise en compte des EIs ; – Données d'utilité : • Non ajustement des désutilités sur l'âge des patients ; • Non prise en compte de désutilité liées aux EIs ; • Données de qualité de vie issues de l'essai CORRECT ; • Utilité « post-progression » : décrétement d'utilité issu de CORRECT (-0,14) appliqué à l'utilité de la SSP de SUNLIGHT (0,892) = 0,752 ; – Données de coûts : • Scénarios de coûts d'acquisition de l'association alternatifs ; • Valorisation de l'administration en IV à partir des données de l'ENC 2019 ;		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Non prise en compte des coûts des Els ; • Non prise en compte des coûts de fin de vie. Analyse de sensibilité probabiliste (ASP) : – Nombre de simulation : 1 000. – Paramètres intégrés dans la PSA. – Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : • Normale : caractéristiques de la population simulée, données de coûts ; caractéristiques de la population simulée, durée des Els ; utilité ; • Bêta : proportion de femmes au sein de la population simulée, proportion de patients traités par un traitement ultérieur, fréquences associées aux Els, désutilités ; • Dirichelet : répartition des traitements ultérieurs.		

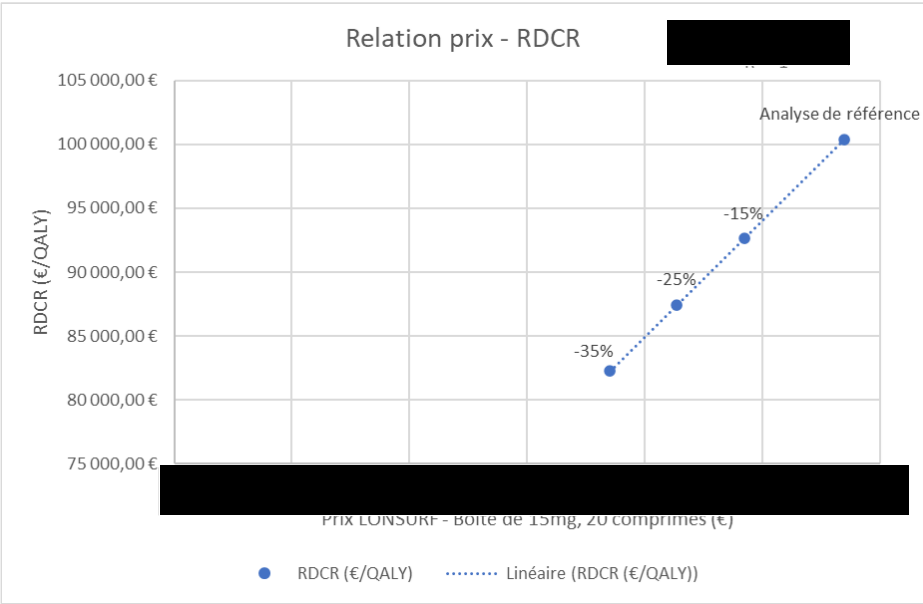
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée	
Résultats de l'analyse principale						La probabilité de 80% pour LONSURF + bévacizumab d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 145 000 €/QALY.	
Sur un horizon temporel de 5 ans, LONSURF + bévacizumab est associé à un gain en QALY et à coût supplémentaire par rapport à la spécialité STIVARGA. LONSURF + bévacizumab est associé à un RDCR de 100 396 €/QALY.							
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Figure 2. Courbe d'acceptabilité - €/QALY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	
STIVARGA	42 029 €	0,87	0,75	Référence	Référence		
LONSURF en monothérapie	42 238 €	0,86	0,74	Dominé (au sens strict)	Dominé (au sens strict)		
LONSURF + bévacizumab	86 002 €	1,37	1,18	87 161 € vs. STIVARGA	100 396 € vs. STIVARGA		
Frontière d'efficience							
							

Variation du RDCR en fonction du prix

Figure 3. Relation prix LONSURF et RDCR – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – juin 2024



Exploration de l’incertitude

Principaux choix sources d’incertitude

Hypothèse / Choix	Analyse principale	Analyse de sensibilité	QALY incrémen- taux totaux (QALY)	Coûts par pa- tients incrémen- taux totaux (€)	RDCR versus STIVARGA (€/QALY)	% de va- riation
Analyse principale			0,44	43 973	100 396	/
Choix structurants						
Horizon temporel	5 ans	3 ans	0,39	37 727	110 818	10%
Choix de modélisation						

Effet traitement	Maintien de l'effet traitement dans le temps	Effet traitement relatif nul après la période d'observation (14,1 mois)	0,26	38 668	146 791	46%
		Effet traitement relatif décroissant dans le temps (entre 14,1 mois et la fin de l'horizon temporel)	0,39	42 641	110 090	10%
Extrapolation SSP	LONSURF en monothérapie : Fonction Gamma Généralisée Tous les autres traitements : HR de la NMA appliqué à la courbe extrapolée de LONSURF en monothérapie	LONSURF en monothérapie : Extrapolation fonction Log-normale	0,43	36 541	84 652	-16%
Extrapolation de traitement	Durée Pour tous les traitements : Equivalence avec les courbes de survie sans progression (SSP)	LONSURF en monothérapie : Extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT LONSURF + bévacicumab : extrapolation loi Weibull des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT STIVARGA : application du HR des survies sans progression (NMA) à la courbe LONSURF en monothérapie (TOT)	0,44	31 815	72 637	-28%
Paramètres d'utilité						
Données d'utilité	Essai SUNLIGHT	Essai CORRECT	0,35	43 973	126 491	26%
Paramètres de coût						
Coût de bévacicumab	100% en liste en sus	50% en liste en sus	0,44	39 821	90 917	-10%
		0% (Intra-GHS)	0,44	35 669	81 438	-19%

Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres

Figure 4. Diagramme en tornade, analyse de référence (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

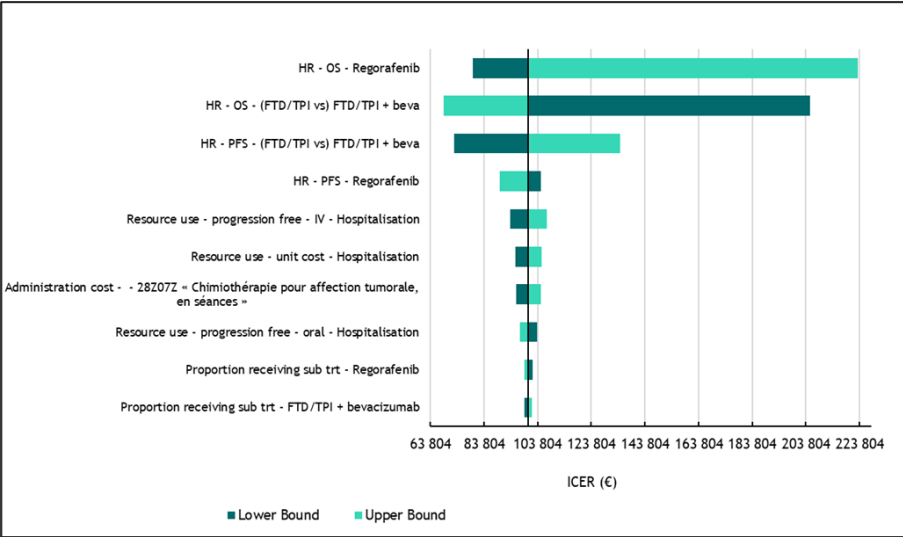


Figure 5 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (€/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Analyse principale - RDCR de 100 396 €/QALY				RDCR (€/QALY) associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse de la variable	Valeur haute de la variable	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
HR – OS – STIVARGA	1,01	0,73	1,45	79 675,42	223 159,12	-20,6%	122,3%
HR – OS – LONSURF + bévacicumab (vs LONSURF en monothérapie)	1,69	1,27	2,33	205 446,27	68 804,19	104,6%	-31,5%
HR – PFS – LONSURF + bévacicumab (vs LONSURF en monothérapie)	2,17	1,56	2,94	72 688,65	134 583,43	-27,6%	34,1%
HR – PFS – STIVARGA	1,05	0,74	1,60	105 041,22	89 773,26	4,6%	-10,6%

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières, en France et sur un horizon temporel de 5 ans, liées au remboursement prochain de l'extension d'indication de LONSURF en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR.	L'objectif de l'AIB est cohérent avec celui de l'analyse de l'efficacité. En cohérence avec l'analyse de l'efficacité, l'objectif de l'analyse aurait pu être restreint aux patients avec un score ECOG de 0 ou 1, conformément aux critères d'inclusion de l'essai SUNLIGHT. Ces critères ont également été spécifiés lors de la primo-évaluation de LONSURF (cancer gastrique métastatique [5]).	Mineure
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire (AMO).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans. <i>Analyses de sensibilité</i> :	Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est conforme aux recommandations méthodiques et avec les prévisions de parts de marché de LONSURF en association au bevacizumab se stabilisant à partir de l'année 4. L'industriel n'a toutefois pas discuté de la pertinence de l'horizon temporel en fonction de l'arrivée potentielle d'autres traitements dans l'indication à court terme.	Aucune
Population d'analyse : Identique à celle de l'analyse de l'efficacité. Sous population d'analyse : Aucune.	L'absence d'analyses en sous-population n'a pas été justifiée par l'industriel. L'impact sur les résultats est inconnu. Bien qu'incertaines, ces analyses auraient pu s'avérer pertinentes, notamment celle chez les patients précédemment traités par bévacizumab, susceptible d'être représentative de la majorité des patients français en 3e ligne du CCRm (cf. analyse critique de l'efficacité).	Mineure
Population cible :	Les étapes de calcul sont détaillées et la population cible est cohérente avec celle estimée lors de la primo-évaluation de LONSURF (5).	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																		
Correspond aux patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR. Tableau 5. Etapes dans l'estimation de la population cible <table> <tr> <th>Population</th><th>Estimation</th><th>Source</th></tr> <tr> <td>Nombre de cas incidents de cancer colorectal</td><td>47 582 patients</td><td>INCa, 2023 (20)</td></tr> <tr> <td>40% et 60% de patients métastatiques dès le diagnostic ou devenant métastatiques (métastases synchrones dans 25% des cas)</td><td>19 033 et 28 550 patients par an</td><td>TNCD 2023 (21)</td></tr> <tr> <td>Initiation d'une chimiothérapie de 1ère ligne chez 65,5% des patients présentant un cancer colorectal métastatique</td><td>12 467 à 18 700 patients par an</td><td>Mas et al., 2021 (22)</td></tr> <tr> <td>33% des patients traités par chimiothérapies reçoivent au moins trois lignes de traitement</td><td>4 115 à 6 171 patients par an</td><td>Mas et al., 2021 (22)</td></tr> <tr> <td>Population cible</td><td>4 115 et 6 171 patients par an</td><td></td></tr> </table>	Population	Estimation	Source	Nombre de cas incidents de cancer colorectal	47 582 patients	INCa, 2023 (20)	40% et 60% de patients métastatiques dès le diagnostic ou devenant métastatiques (métastases synchrones dans 25% des cas)	19 033 et 28 550 patients par an	TNCD 2023 (21)	Initiation d'une chimiothérapie de 1ère ligne chez 65,5% des patients présentant un cancer colorectal métastatique	12 467 à 18 700 patients par an	Mas et al., 2021 (22)	33% des patients traités par chimiothérapies reçoivent au moins trois lignes de traitement	4 115 à 6 171 patients par an	Mas et al., 2021 (22)	Population cible	4 115 et 6 171 patients par an			
Population	Estimation	Source																		
Nombre de cas incidents de cancer colorectal	47 582 patients	INCa, 2023 (20)																		
40% et 60% de patients métastatiques dès le diagnostic ou devenant métastatiques (métastases synchrones dans 25% des cas)	19 033 et 28 550 patients par an	TNCD 2023 (21)																		
Initiation d'une chimiothérapie de 1ère ligne chez 65,5% des patients présentant un cancer colorectal métastatique	12 467 à 18 700 patients par an	Mas et al., 2021 (22)																		
33% des patients traités par chimiothérapies reçoivent au moins trois lignes de traitement	4 115 à 6 171 patients par an	Mas et al., 2021 (22)																		
Population cible	4 115 et 6 171 patients par an																			
Scénarios comparés : – Scénario sans LONSURF en association au bevacizumab : seuls les traitements LONSURF en monothérapie et STIVARGA sont disponibles ; – Scénario avec LONSURF en association au bevacizumab : LONSURF en association au bevacizumab est disponible ainsi que LONSURF en monothérapie et de STIVARGA.	Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel. La définition des scénarios comparés est cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse d'efficacité et présente les mêmes limites (à savoir l'exclusion injustifiée de l'analyse de certains traitements).	Mineure																		
Modélisation de l'AIB et hypothèses																				
Approche du modèle L'analyse développée repose sur une approche multi-cohortes incidentes ouvertes, qui suppose l'entrée et la sortie des patients tout au long de l'horizon temporel défini (5 ans) et permet de suivre l'évolution de leur maladie. Les flux de patients entre les états de santé (« Survie sans progression », « Progression » et « Décès », cohérents avec l'analyse de l'efficacité) reposent sur les courbes extrapolées de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) issues de l'analyse de référence du modèle d'efficacité.	Le choix d'une AIB reposant sur la modélisation de multiples cohortes incidentes ouvertes est pertinent avec l'évolution du cancer colorectal (pronostic sombre de la maladie, avec des médianes de survie de / taux de survie à 5 ans inférieur à 10% à 5 ans) et le nombre élevé de cas incidents annuels (47 582 nouveaux cas estimés en 2023) (23).	Aucune																		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
L'évolution (progression ou décès) des cohortes annuelles se base sur un pas de temps de 7 jours (durée d'un cycle dans le modèle d'efficience). Les cohortes sont suivies jusqu'au décès des patients ou la fin de l'horizon temporel de l'AIB. Figure 6. Structure de l'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024 Le diagramme illustre la structure de l'analyse d'impact budgétaire. Il est divisé en deux colonnes principales : 'Scénario sans LONSURF + bévacicumab' (à gauche) et 'Scénario avec LONSURF + bévacicumab' (à droite). Dans chaque colonne, il y a deux boîtes de coûts : 'Coûts des traitements, durées des traitements' et 'Autres coûts de la prise en charge (suivi, EI, décès etc.)'. Ces coûts sont appliqués à une 'Population cible + Parts de marché des traitements composant ce scénario', ce qui mène à la 'Population rejointe'. Le 'Coût total de la prise en charge dans le scénario actuel' est calculé pour chaque scénario. L'impact budgétaire est la différence entre le coût du scénario avec et sans le traitement.		

Parts de marché et population rejointe

Estimation des parts de marché :

- Scénario « sans LONSURF + bévacicumab » :
 - Estimations des parts de marché de l'AIB à partir des parts de marché observées et spécifiques d'un marché stabilisé (LONSURF en monothérapie commercialisé depuis près de 7 ans dans le traitement du cancer colorectal métastatique en troisième ligne et plus, 2017) ;
 - Hypothèse que LONSURF monothérapie et STIVARGA se partagent le marché dans des proportions de respectivement 3/4 – 1/4.

Il est fait l'hypothèse que l'association LONSURF + bévacicumab prenne des parts de marché uniquement au LONSURF en monothérapie et que les parts de marché de STIVARGA restent constantes au cours du temps. Bien qu'il n'existe pas d'essai comparatif direct de LONSURF + bévacicumab par rapport à STIVARGA, l'hypothèse selon laquelle les parts de marché de STIVARGA restent constantes est une hypothèse forte au regard du bénéfice apporté par LONSURF + bévacicumab dans l'essai SUNLIGHT, et des résultats de la MAR suggérant une

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																																										
– Scénario « avec LONSURF + bévacizumab », hypothèse d'un(e) : • taux de diffusion de l'association LONSURF + bévacizumab impactera uniquement celui de LONSURF monothérapie ; • prise de marché de l'association LONSURF + bévacizumab croissante au cours du temps jusqu'à se stabiliser entre la 4^e et la 5^e année (justifiée par l'efficacité revendiquée de l'association dans l'indication). • hypothèse de parts de marché de STIVARGA constantes au cours du temps. Cette hypothèse repose sur les recommandations du TNCD 2024, le profil de tolérance des patients traités par STIVARGA, les taux de diffusions observés du STIVARGA et l'absence de comparaison directe permettant d'évaluer l'efficacité relative de LONSURF en association (ou en monothérapie) à STIVARGA. Tableau 6. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans LONSURF + bévacizumab » – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024 <table><tr><th>Scénario « sans LONSURF + bévacizumab »</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th></tr><tr><td>LONSURF + bévacizumab</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>LONSURF en monothérapie</td><td>76%</td><td>76%</td><td>76%</td><td>76%</td><td>76%</td></tr><tr><td>STIVARGA</td><td>24%</td><td>24%</td><td>24%</td><td>24%</td><td>24%</td></tr><tr><td>TOTAL</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr></table> Tableau 7. Distribution des parts de marché dans le scénario « avec LONSURF + bévacizumab » – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024 <table><tr><th>Scénario « avec LONSURF + bévacizumab »</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th></tr><tr><td>LONSURF + bévacizumab</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>LONSURF en monothérapie</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>STIVARGA</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>TOTAL</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr></table> équivalence d'efficacité entre LONSURF en monothérapie et STIVARGA. Il est potentiellement attendu en vie réelle que l'association LONSURF + bévacizumab prenne des parts de marché à STIVARGA. Cette hypothèse est en partie explorée dans le cadre d'une analyse en scénario dans laquelle les parts de marché de STIVARGA diminuent de 24% en année 1 à 0% en année 5. Toutefois un scénario testant une hypothèse de diminution plus forte des parts de marché de STIVARGA aurait été intéressant.	Scénario « sans LONSURF + bévacizumab »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	LONSURF + bévacizumab	0%	0%	0%	0%	0%	LONSURF en monothérapie	76%	76%	76%	76%	76%	STIVARGA	24%	24%	24%	24%	24%	TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	Scénario « avec LONSURF + bévacizumab »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	LONSURF + bévacizumab						LONSURF en monothérapie						STIVARGA						TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%
Scénario « sans LONSURF + bévacizumab »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																																																							
LONSURF + bévacizumab	0%	0%	0%	0%	0%																																																							
LONSURF en monothérapie	76%	76%	76%	76%	76%																																																							
STIVARGA	24%	24%	24%	24%	24%																																																							
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%																																																							
Scénario « avec LONSURF + bévacizumab »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																																																							
LONSURF + bévacizumab																																																												
LONSURF en monothérapie																																																												
STIVARGA																																																												
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%																																																							

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve												
Tableau 8. Population rejointe incidente de LONSURF + bévacicumab chaque année sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024 <table><tr><th>Population re-jointe incidente</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th></tr><tr><td>LONSURF + bévacicumab</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						Population re-jointe incidente	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	LONSURF + bévacicumab							
Population re-jointe incidente	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5														
LONSURF + bévacicumab																			
Analyses de sensibilité : – scénario alternatif 1 (AIB -9%) ; – scénario alternatif 2 (AIB +9%) cf. section 5.2.2 du Complément D.																			

Données cliniques mobilisées

Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont similaires à celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité et concernent : – les caractéristiques des patients issues de l'essai SUNLIGHT ; – les données d'efficacité issues : • de l'essai SUNLIGHT, documentant l'efficacité de LONSURF + bévacicumab et LONSURF en monothérapie, • de la NMA, documentant l'efficacité de STIVARGA comparativement à LONSURF en monothérapie. • Ces données d'efficacité permettent : - de documenter la SG, la SSP, la durée de traitement et le décès des patients ; - de renseigner des coûts annuels pour l'AIB en fonction du parcours du patients au travers les différents états de santé modélisés dans le CEM. – la répartition des traitements post-progression ; – les données d'incidence des EIs. Analyses de sensibilité : – Caractéristiques de la population simulée : poids 70kg (IB +0%) / surface corporelle 1,7m2 (IB +0%) – Extrapolation de la SSP du bras LONSURF en monothérapie via une fonction Log-normale (IB -12%) ;						Les limites inhérentes à l'utilisation des données d'efficacité identifiées dans le cadre de l'analyse de l'efficacité sont retrouvées dans l'analyse d'impact budgétaire, à savoir : - les différences entre les patients de l'essai SUNLIGHT et les patients français de l'étude PROMETCO (âge et score ECOG) et l'incertitude concernant les traitements antérieurs des patients ; - l'estimation via la MAR d'efficacité relatives spécifiques de patients en 2^e ou 3 ligne de traitement ; - l'utilisation d'une estimation ponctuelle d'un HR de LONSURF + bévacicumab par rapport à STIVARGA (induisant la modélisation d'un bénéfice sur la survie globale non démontré) ; - l'incertitude relative au maintien de l'effet traitement de LONSURF + bévacicumab. A la différence de l'analyse de l'efficacité, cette incertitude n'a pas été explorée dans le cadre d'analyses de sensibilité en scénario.	Importante Importante Mineure Mineure
--	--	--	--	--	--	--	---

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Extrapolation de la SG du bras LONSURF en monothérapie via une fonction Gamma-généralisée (IB +0,1%) ; – Extrapolation de la SG du bras LONSURF en monothérapie via une fonction Log-logistique (IB +0,6%) ; – Extrapolation de la durée de traitement du bras LONSURF en monothérapie via une fonction Gamma-généralisée / des bras LONSURF + bévacicumab et STIVARGA via le HR des SSP de la NMA appliqués à la courbe LONSURF en monothérapie (IB -6%) ; – Extrapolation de la durée de traitement du bras LONSURF en monothérapie via une fonction Gamma-généralisée / du bras LONSURF + bévacicumab via une loi Weibull / du bras STIVARGA via le HR de la SSP de la NMA à la courbe LONSURF en monothérapie (IB -22%) ; – Application du HR de SUNLIGHT (1,64) (IB -1%) ; – Non prise en compte des traitements post-progression (IB +0,7%) ; – Durée des traitements post-progression de 5 mois (IB -1%) ; – Prise en compte de la récurrence des EIs pour les bras LONSURF + bévacicumab et LONSURF en monothérapie (IB + 4,5%).		

Coûts pris en compte

Les postes de coûts directs médicaux pris en compte dans l'analyse sont les suivants : – Coûts d'acquisition et coûts d'administration des traitements en pré-progression : • LONSURF + bévacicumab ; • LONSURF en monothérapie ; • STIVARGA ; – Coût de suivi de la pathologie ; – Coût des EI ; – Coût des traitements ultérieurs ; – Coût de fin de vie. Les postes de coûts directs non médicaux pris en compte dans l'analyse sont les coûts de transports sanitaires liés aux actes médicaux. Conformément aux recommandations, les coûts ont été valorisés dans la mesure du possible par les tarifs. Lorsque les coûts identifiés ont nécessité d'être actualisés, l'indice des prix à la consommation (IPC) pour les biens et services de santé a été utilisé (24) (cf. section 5.1.4 – complément D). Analyses de sensibilité :	Les postes de coûts sont présentés et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations méthodologiques. Les coûts font l'objet d'une analyse critique cohérente avec celle développée dans l'analyse de l'efficience.	Aucune
--	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Exclusion des coûts relatifs à la prise en charge des Els (IB -1,3%) ; – Exclusion des coûts relatifs à la fin de vie (IB +2%) ; – Hypothèse d'un coût d'acquisition du bévacizumab correspondant à la 50% de son tarif sur la liste en sus (IB -10%) ; – Absence de coût relatif au bévacizumab (IB -21,5%) ; – Distribution du poids des patients selon SUNLIGHT (IB -1,4%) ; – Non prise en compte d'un gaspillage (IB -3%)		

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : caractéristiques de la population simulée, HR appliqué sur les courbes de KM de survie ; proportion de patients traités par une ligne ultérieure ; coûts d'administration ; coût de suivi ; fréquence de survenue des Els ; coûts de prise en charges des Els ; coûts de fin de fin ; – Choix des bornes : IC95% lorsque disponibles ou bornes arbitraires +/- 10%. <i>Analyses de sensibilité en scénario :</i> – Baisse du prix d'acquisition de LONSURF en association (prix PPTTC) : -15%, -25% et -35% ; – Autres analyses (liste complète dans le Complément D) : • caractéristiques de la population simulée ; • extrapolation de la SSP ; • extrapolation de la SG ; • extrapolation de la durée de traitement ; • sources du HR LONSURF monothérapie versus LONSURF + bévacizumab ; • durée des traitements post-progression ; • prise en compte des Els ; • coûts de fin de vie ; • coût du bevacizumab ; • poids des patients ; • gaspillage ; • taux de diffusion alternatifs.	Les analyses de sensibilité réalisées sur les paramètres liés à l'efficacité des interventions (analyses déterministes et analyses probabilistes) sont documentées.	Aucune
--	--	---------------

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire							Analyse de l'incertitude			
Population rejointe							Principales analyses de sensibilité déterministes sur les choix et hypothèses de modélisation			
Effectifs des nouveaux patients, par traitement et par année (effectifs en début d'année)										
	Année1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total	Extrapolation Durée de traitement	LONSURF en monothérapie : extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement de SUNLIGHT LONSURF + bévacizumab : extrapolation loi Weibull des données de durée de traitement (SUNLIGHT) STIVARGA : application du HR des survies sans progression (MAR) à la courbe LONSURF en monothérapie.	380 409 883	-22,14%
Population cible	5 100	5 100	5 100	5 100	5 100	25 500				
Population rejointe – Scénario « sans LONSURF + bévacizumab »										
LONSURF + bévacizumab	0	0	0	0	0	0				
LONSURF en monothérapie	3 876	3 876	3 876	3 876	3 876	19 380				
STIVARGA	1 224	1 224	1 224	1 224	1 224	6 120				
Population rejointe – Scénario « avec LONSURF + bévacizumab »										
LONSURF + bévacizumab	■	■	■	■	■	■				
LONSURF en monothérapie	■	■	■	■	■	■				
STIVARGA	■	■	■	■	■	■				
Effectifs des populations rejointes prévalentes, par traitement et par année (effectif en patients-année)							Coût de bévacizumab	0%	383 759 074	-21,46%
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total				
Population rejointe – Scénario « sans LONSURF + bévacizumab »										
LONSURF + bévacizumab	0	0	0	0	0	0				
LONSURF en monothérapie	1 185	1 228	1 236	1 239	1 241	6 129				
STIVARGA	387	403	407	408	409	2 014				
Population rejointe – Scénario « avec LONSURF + bévacizumab »							Extrapolation SSP	LONSURF en monothérapie :	428 560 491	-12,29%
LONSURF + bévacizumab	■	■	■	■	■	■				

LONSURF en monothérapie	■	■	■	■	■	■
STIVARGA	■	■	■	■	■	■

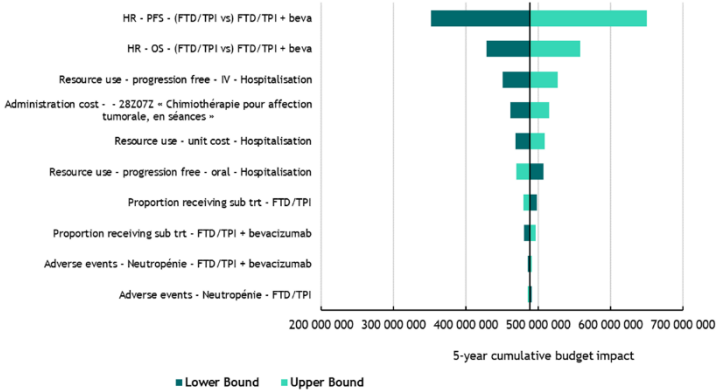
Impact budgétaire relatif à l'introduction de LONSURF + bévacicumab

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB total (€)	39 648 530 (22%)*	77 374 231 (38%)*	103 689 532 (49%)*	126 886 945 (59%)*	141 000 871 (65%)*	488 600 109 (47%)*
IB lié aux coûts d'acquisition (€)	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
– Total	11 035 684	18 345 110	22 185 553	25 935 129	27 462 212	104 963 687
– LONSURF						
– Bevacizumab						
IB lié aux coûts d'administra- tion	14 492 352	24 091 283	29 134 654	34 058 697	36 064 102	137 841 089
IB lié aux coûts des évène- ments indési- rables	825 812	1 182 920	1 294 517	1 450 751	1 450 751	6 204 752
IB lié aux coûts de suivi/prise en charge	■	■	■	■	■	■
IB lié aux traite- ments ulté- rieurs	-997 366	-891 204	-605 037	-550 987	-336 081	-3 380 675
IB lié aux coûts de fin de vie	-2 279 488	-2 719 406	-2 195 420	-1 913 473	-1 327 145	-10 434 931

*% de variation du poste de coût/dépense par rapport au scénario sans LONSURF + bévacicumab

	extrapolation fonc- tion Log-normale.		
Coût de béva- cizumab	50%	436 179 592	-10,73%

Analyse de sensibilité déterministe : variabilité des bornes des paramètres



Résultats des analyses de scénario sur le prix de LONSURF

	Condi- tionne- ment	Prix LONSURF (PPTTC) + ho- noraires consi- déré dans le modèle	Impact bud- gétaire (€)	Varia- tion de l'im- pact budgé- taire
Ana- lyse de	15mg, 20 cp	■	488 600 109	NA
	15 mg, 60 cp	■		

réf- rence	20 mg, 20 cp	██████		
	20 mg, 60 cp	██████		
Ana- lyse de scé- nario - 15%	15mg, 20 cp	██████	467 725 866	-4,27%
	15 mg, 60 cp	██████		
	20 mg, 20 cp	██████		
	20 mg, 60 cp	██████		
Ana- lyse de scé- nario - 25%	15mg, 20 cp	██████	453 809 704	-7,12%
	15 mg, 60 cp	██████		
	20 mg, 20 cp	██████		
	20 mg, 60 cp	██████		
Ana- lyse de scé- nario - 35%	15mg, 20 cp	██████	439 893 541	-9,97%
	15 mg, 60 cp	██████		
	20 mg, 20 cp	██████		
	20 mg, 60 cp	██████		

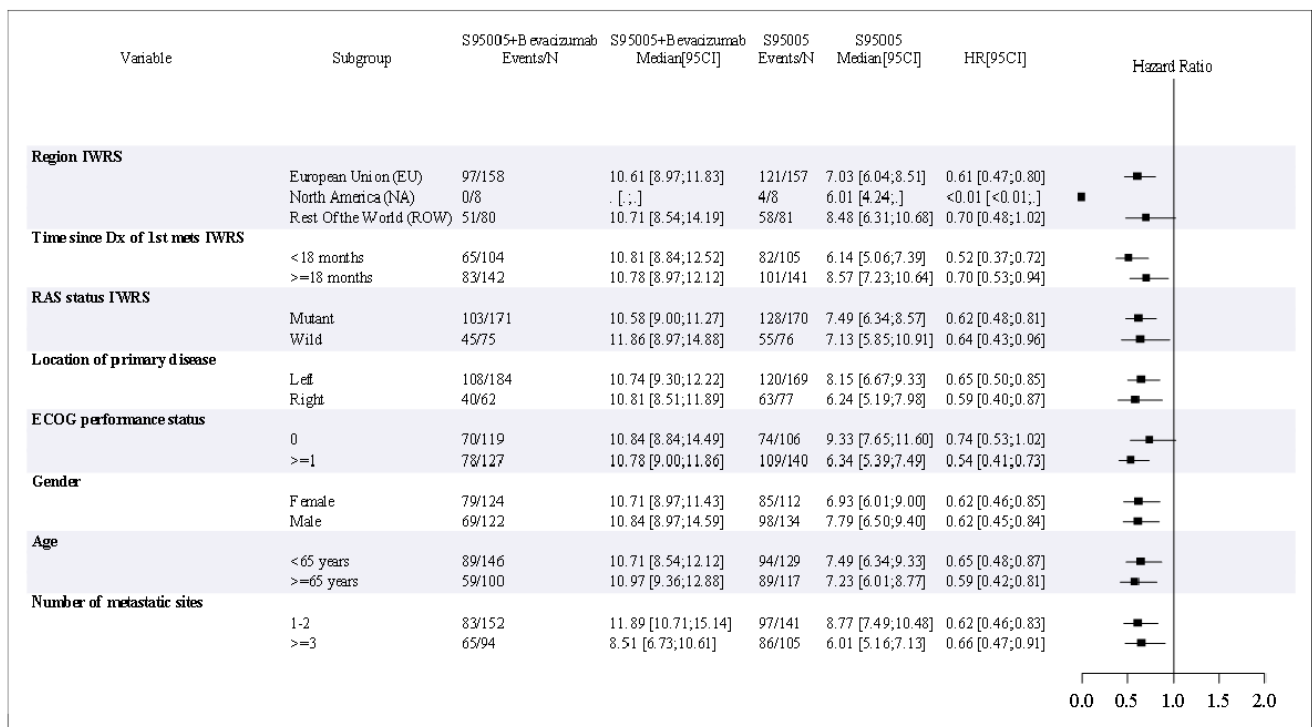
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Choix structurants

4.1.1. Population d'analyse

Identification de sous-populations d'analyse

Figure 7. Forest plot – analyse en sous-groupes de la survie globale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024



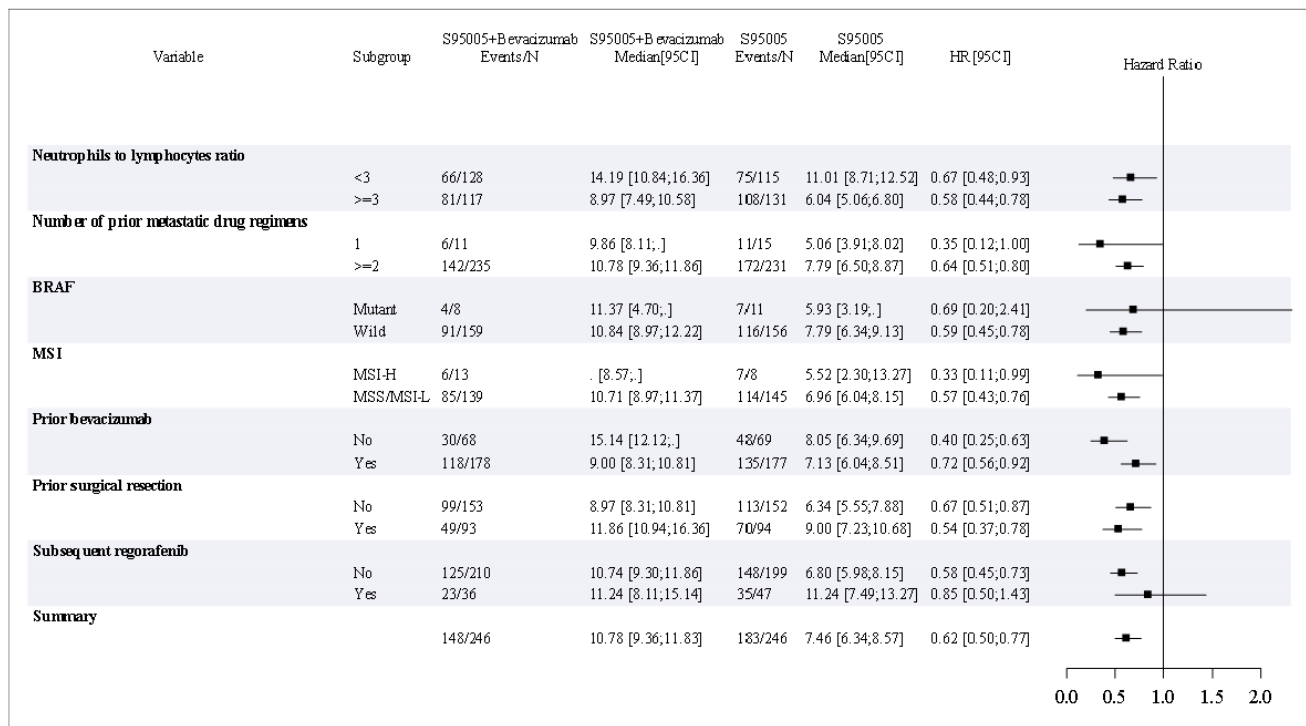
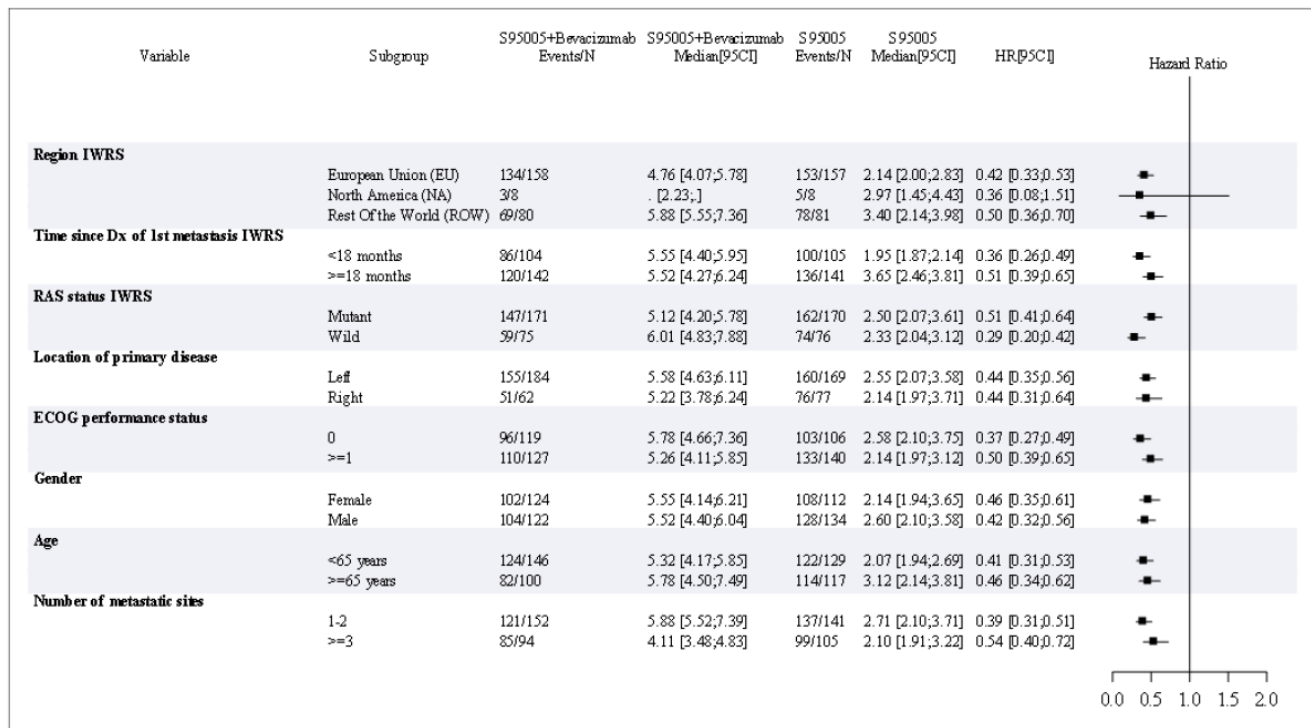
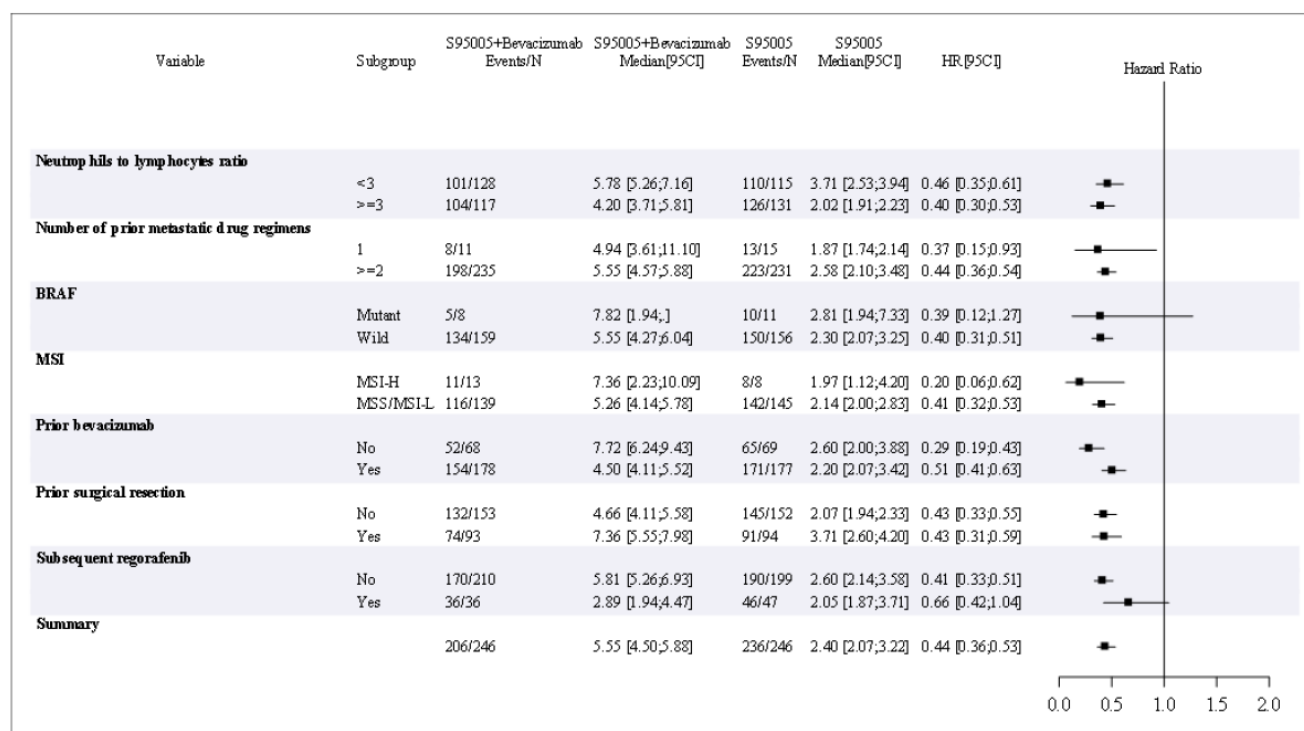


Figure 8. Forest plot - analyse en sous-groupes de la survie sans progression - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024





4.1.2. Compareurs

Recommandations

Les options thérapeutiques recommandées (ESMO 2023 [6]) pour traiter les patients atteints de cancer colorectal métastatique en 3ème ligne de traitement, indépendamment du type de traitement reçu en lignes antérieures, sont fonction du statut RAS ou BRAF. Pour les patients présentant un statut RAS muté ou sauvage (critère d'inclusion des patients de l'essai SUNLIGHT), les options thérapeutiques recommandées sont :

- LONSURF + bévacizumab ;
- Anti-EGFR en monothérapie (panitumumab) ;
- Cetuximab + irinotecan ;
- STIVARGA (Régorafénib) ;
- LONSURF en monothérapie.

Si patient HER-2+

- Trastuzumab-lapatinib ;
- Trastuzumab-pertuzumab ;
- Trastuzumab-tucatinib ;
- Trastuzumab-deruxtecan.

Si patient BRAF V600E +

- Encorafenib-cetuximab ou LONSURF + bévacizumab ou STIVARGA (Régorafénib) ou LONSURF en monothérapie

Etudes de marché

Selon une étude de marché menée par SERVIER en Q3 2023 sur l'ensemble des patients traités en 3ème ligne d'un cancer colorectal métastatique montre que les options thérapeutiques prescrites en vie réelle pour traiter ces patients sont :

- LONSURF : 47 % ;
- STIVARGA (régorafénib) : 15% ;
- Anti-VEGF + FOLFOX ou FOLFIRI : 12% ;
- Bévacizumab et chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) : 6% ;
- Aflibercept et chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) : 6% ;
- Thérapies ciblées : 10% ;
- Encorafenib + Cetuximab : 6% ;
- Pembrolizumab monothérapie : 3% ;
- Pembrolizumab et chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) : 1% ;
- Anti-EGFR + FOLFOX ou FOLFIRI : 9% ;
- Cetuximab et chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) : 5% ;
- Panitumumab et chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) : 4% ;
- Capécitabine monothérapie : 7%.

Cette étude de marché (tout comme les recommandations) ne permettent pas de distinguer les traitements de troisième ligne en fonction de ceux reçus dans les lignes antérieures de traitement. En effet, l'indication de LONSURF + bévacizumab concerne les patients précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR. De ce fait, les traitements présentés précédemment ne sont pas nécessairement tous des comparateurs de LONSURF + bévacizumab dans l'indication présentée au remboursement.

De plus, en ce qui concerne :

- les thérapies ciblées, l'utilisation d'encorafenib-cetuximab est limitée aux patients porteurs de la mutation BRAF V600E, l'utilisation de pembrolizumab est limitée aux patients avec dMMR/MSI-H.
- les associations anti-EGFR + FOLFOX ou FOLFIRI ou anti-VEGF + FOLFOX ou FOLFIRI sont recommandées en 3ème ligne à titre de réintroduction à condition que le patient n'ait pas progressé antérieurement sous ce traitement en 1ère ligne, alors que dans l'extension d'indication basée sur l'étude SUNLIGHT, cette restriction ne constituait pas un critère d'inclusion.

Ces traitements ne peuvent ainsi pas être retenus comme des comparateurs de LONSURF + bévacizumab dans son indication d'AMM.

Sur la base des éléments ci-dessus, les comparateurs retenus dans le modèle sont LONSURF en monothérapie et STIVARGA en monothérapie.

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Tableau 9. Principales caractéristiques des patients de l'essai SUNLIGHT et l'étude PROMETCO – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

	LONSURF + bé- vacizumab N = 246	LONSURF en monothérapie N = 246	Total N = 492	Etude de vie réelle PROMETCO (ESMO 2023(26))	PROMETCO – Pa- tients français (JFHOD 2024(27))
Age, ans					
Moyenne (DS)	61,0 (11,1)	62,4 (11,2)	61,7 (11,2)	66,0	
Médiane	62,0	64,0	63,0	67,0	
Min - Max	20 - 84	24 - 90	20 - 90	33 - 86	
Classes d'âge, n (%)					
<65 ans	146 (59,4)	129 (52,4)	275 (55,9)		
≥65 ans	100 (40,7)	117 (47,6)	217 (44,1)		
≥65 - <75 ans	76 (30,9)	83 (33,7)	159 (32,3)		
≥75 ans	24 (9,8)	34 (13,8)	58 (11,8)		
Sexe, n (%)					
Homme	122 (49,6)	135 (54,5)	256 (52,0)	433 (58,9%)	
Femme	124 (50,4)	112 (45,5)	236 (48,0)	302 (41,1%)	
Poids, kg					
Moyenne (DS)	74,03 (17,10)	73,99 (15,28)	74,01 (16,20)		
Médiane	72,10	72,70	72,40		
Min - Max	33,3 – 128,6	38,3 – 119,0	33,3 – 128,6		
Région géographique (facteur de stratification), n (%)					
Amérique du Nord (Etats-Unis)	8 (3,3)	8 (3,3)	16 (3,3)		
Union Euro- péenne	158 (64,2)	157 (63,8)	315 (64,0)		
Reste du monde	80 (32,5)	81 (32,9)	161 (32,7)		
Score PS-ECOG, n (%)					

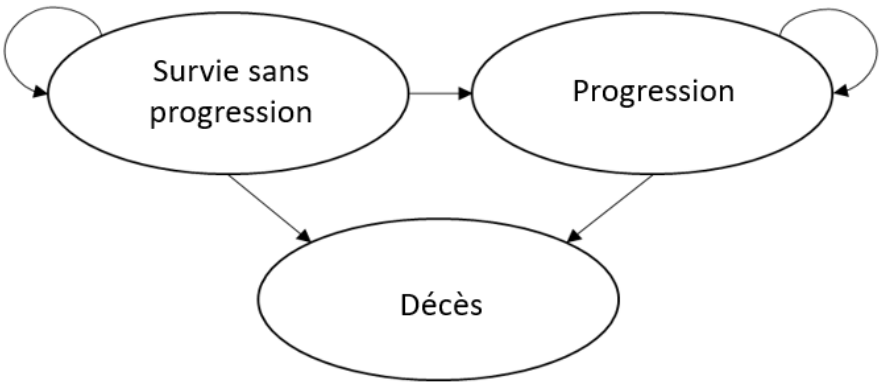
0	119 (48,4)	106 (43,1)	225 (45,7)	PS-ECOG 0 -1 :	
1	127 (51,6)	139 (56,5)	266 (54,1)	92,3%	
2	0	1 (0,4)	1 (0,2)	/	
Site primitif de la maladie n (%)					
Cancer du colon	180 (73,2)	181 (73,6)	361 (73,4)	518 (70,6)	85 (73)
Cancer du rectum	66 (26,8)	65 (26,4)	131 (26,6)	262 (35,6)	49 (42)
Localisation de la tumeur, n (%)					
Gauche	184 (74,8)	169 (68,7)	353 (71,8)	573 (78,1)	99 (85)
Droite	62 (25,2)	77 (31,3)	139 (28,2)	207 (28,2)	35 (30)
Durée de la maladie, ans					
Moyenne (DS)	2,4 ± 1,8	2,6 ± 1,7	2,5 ± 1,8		
Médiane	2,0	2,1	2,0		
Min - Max	0,3 - 15,4	0,6 - 9,1	0,3 - 15,4		
Temps depuis le diagnostic de la 1ère métastase (facteur de stratification), mois					
Selon l'investigateur					
Moyenne (DS)	22,6 ± 14,1	24,1 ± 14,7	23,4 ± 14,4		
Médiane	21,1	21,1	21,1		
Min - Max	0,6 - 133,2	3,0 - 86,0	0,6 - 133,2		
< 18 mois, n (%)	103 (41,9)	101 (41,1)	204 (41,5)		
≥ 18 mois, n (%)	143 (58,1)	145 (58,9)	288 (58,5)		
Selon le SIRI					
< 18 mois, n (%)	104 (42,3)	105 (42,7)	209 (42,5)		
≥ 18 mois, n (%)	142 (57,7)	141 (57,3)	283 (57,5)		
Statut RAS (facteur de stratification), n (%)					

Selon l'investigateur				RAS muté : 361 (42,4)	RAS muté : 70 (60)
Mutant	174 (70,7)	173 (70,3)	347 (70,5)	RAS/BRAF sauvage : 236 (32,0)	RAS sauvage : 36 (31)
Sauvage	71 (28,9)	71 (28,9)	142 (28,9)	Inconnu : 95 (12,9)	Inconnu : 10 (9)
Non évaluable	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (0,6)		
Selon le SIRI					
Mutant	171 (69,5)	170 (69,1)	341 (69,3)		
Sauvage	75 (30,5)	76 (30,9)	151 (30,7)		
Non évaluable	0	0	0		
Statut BRAF n (%)					
Mutant	8 (4,73)	11 (6,55)	19 (5,64)	BRAF muté :	9 (8)
Sauvage	159 (94,08)	156 (92,86)	315 (93,47)	37 (5,0)	78 (76)
Non évaluable	2 (1,18)	1 (0,60)	3 (0,89)	RAS/BRAF sauvage : 236 (32,0)	Inconnu : 29 (25)
				Inconnu : 95 (12,9)	
Statut MSI/MSS					
MSI élevé / MMR déficient	13 (8,44)	8 (5,13)	21 (6,77)	12 (1,6)	3 (3)
MSS/MSI faible/MMR proficient	139 (90,26)	145 (92,95)	284 (91,61)	431 (58,4)	84 (72)
Non évaluable	2 (1,30)	3 (1,92)	5 (1,61)	295 (40,0)	29 (25)
Nombre de protocoles de traitement antérieurs au stade métastatique³, n (%)					
1	11 (4,5)	15 (6,1)	26 (5,3)		
2	229 (93,1)	224 (91,1)	453 (92,1)		
≥ 3	6 (2,4)	7 (2,9)	13 (2,6)		
Traitements antérieurs au stade métastatique⁴, n (%)					
Fluoropyrimidine	246 (100)	246 (100)	492 (100)		
Irinotecan	246 (100)	245 (99,6)	491 (99,8)		
Oxaliplatine	241 (98,0)	243 (98,8)	484 (98,4)		
Anticorps monoclonal anti-VEGF	178 (72,4)	176 (71,5)	354 (72,0)		
Anticorps monoclonal anti-EGFR [(patients RAS type sauvage (selon investigateur))]	67 (94,4)	66 (93,0)	133 (93,7)		
Raison de l'arrêt du dernier régime de traitement avant randomisation, n (%)					

Tolérance	22 (8,9)	22 (8,9)	44 (8,9)		
Progression de la maladie	221 (89,8)	222 (90,2)	443 (90,0)		
Autre	3 (1,2)	2 (0,8)	5 (1,0)		

4.2.2. Structure du modèle

Figure 9. Structure du modèle de survie partitionnée à 3 états de santé - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024



4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

4.2.3.1. Hypothèses d'extrapolation

LONSURF en monothérapie

Dans l'analyse de référence, les extrapolations de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) de LONSURF en monothérapie ont été déterminées selon une approche de « Best-fit ».

Le choix de la courbe d'extrapolation repose sur :

- L'inspection visuelle effectuée en superposant les extrapolations paramétriques aux courbes de survies Kaplan-Meier ;
- La vérification de l'hypothèse de risques proportionnels à l'aide des méthodes des risques cumulatifs logarithmiques et des tracés des résidus de Schoenfeld ;
- Les valeurs des critères AIC et BIC ;
- La plausibilité clinique discutée avec les experts et/ou de données de survie publiées, si disponibles, afin de vérifier la cohérence et la plausibilité clinique des extrapolations modélisées de la survie.

LONSURF + bévacicumab et STIVARGA

Pour LONSURF + bévacicumab et STIVARGA, les HR issus de la NMA seront appliqués aux courbes d'extrapolations de LONSURF en monothérapie.

Pour LONSURF + bévacicumab, la représentation graphique des risques cumulés, permettant de tester la validité de l'hypothèse des risques proportionnels entre les bras LONSURF + bévacicumab et LONSURF en monothérapie, est présenté ci-dessous (cf Figure 5 et Figure 6)

L'inspection visuelle ainsi que le test de Schoenfeld montrent que l'hypothèse des risques proportionnels est respectée pour la SG ($p=0,0982$) et la SSP ($p=0,5683$).

Figure 10. Risques cumulés logarithmiques - survie globale de l'essai SUNLIGHT - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

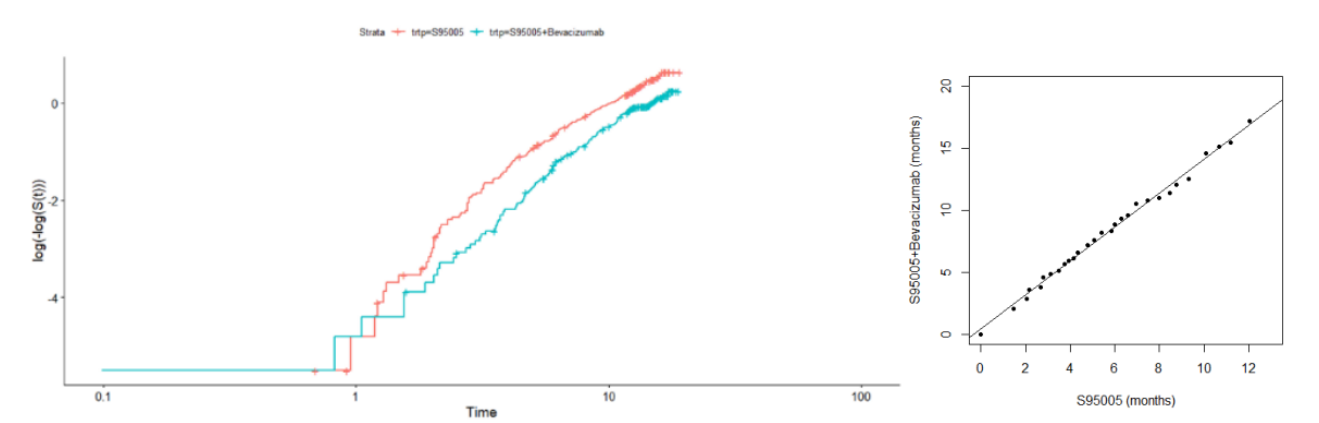
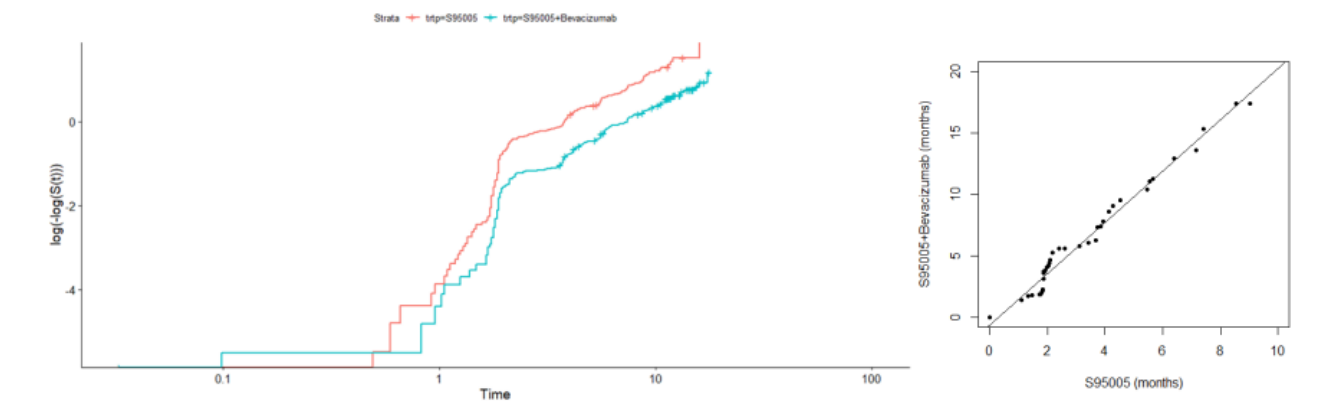


Figure 11. Risques cumulés logarithmiques - survie sans progression de l'essai SUNLIGHT - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024



Pour STIVARGA, l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée pour l'OS et la PFS. En effet, l'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour l'ensemble des études prises en compte dans la méta-analyse en réseau. Les résultats des tests de Grambsch et Therneau sont présentés dans le Tableau 14 ci-dessous pour la survie globale et le Tableau 15 pour la survie sans progression.

Tableau 10. Hypothèse des risques proportionnels (Test de Grambsch et Therneau) pour la survie globale - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Etude	Publication	Population	Traitement A	Traitement B	Test Grambsch et Therneau p-value
SUNLIGHT	Prager, 2023(28)	(ITT)	FTD-TPI	LONSURF + bevacizumab	0,0872

Pfieber, 2020	Pfieber, 2020(29)	(ITT)	FTD-TPI	LONSURF + bevacizumab	0,3392
RECOURSE	Van Cutsem, 2018(7)	(ITT)	Placebo	LONSURF en monothérapie	0,0445
TERRA	Xu, 2018(6)	(ITT)	Placebo	LONSURF en monothérapie	0,5154
Yoshino, 2012	Yoshino, 2012(30)	(ITT)	Placebo	LONSURF en monothérapie	0,9182
CONCUR	Li, 2015(31)	(ITT)	Placebo	STIVARGA	0,7929
CORRECT	Grothey, 2013(32)	(ITT)	Placebo	STIVARGA	0,2993

Tableau 11. Hypothèse des risques proportionnels (Test de Grambsch et Therneau) pour la survie sans progression
- source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

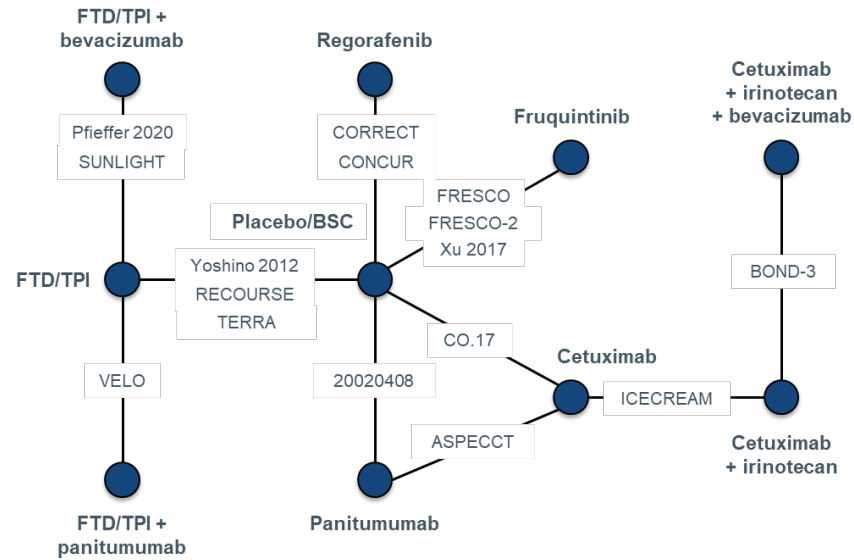
Etude	Publication	Population	Traitement A	Traitement B	Test de Grambsch et Therneau p-value
SUNLIGHT	Prager, 2023(28)	(ITT)	FTD-TPI	LONSURF + bevacizumab	0,5369
Pfieber, 2020	Pfieber, 2020(29)	(ITT)	FTD-TPI	LONSURF + bevacizumab	0,7761
RECOURSE	Mayer, 2015(8)	(ITT)	Placebo	LONSURF en monothérapie	0,7519
TERRA	Xu, 2018(6)	(ITT)	Placebo	LONSURF en monothérapie	0,0033
Yoshino, 2012	Yoshino, 2012(30)	(ITT)	Placebo	LONSURF en monothérapie	0,2697
CONCUR	Li, 2015(31)	(ITT)	Placebo	STIVARGA	0,9757
CORRECT	Grothey, 2013(32)	(ITT)	Placebo	STIVARGA	0,6137

4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle

4.2.4.1. Sélection des sources de données utilisées pour documenter l'efficacité

Résultats de la méta-analyse en réseau

Figure 12. Réseau de la MAR (considérant les patients en 2^e ligne de traitement ou plus



Survie globale

Tableau 12. Résultats de la MAR (2^e ligne ou plus) à effets aléatoires sur la SG – HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024

	FTD/TPI + beva-cizumab	FTD/TPI	Cetuximab	Cetuximab + irinotecan	Panitu-mumab	Cetuximab + irinotecan + beva-cizumab	Regorafenib	Fruquintinib	FTD/TPI + panitu-mumab	Pla-cebo/BSC
FTD/TPI + beva-cizumab	1	0.59 (0.43, 0.79)	0.47 (0.29, 0.73)	0.44 (0.20, 0.98)	0.46 (0.28, 0.72)	1.08 (0.27, 3.77)	0.60 (0.38, 0.95)	0.62 (0.39, 0.94)	0.57 (0.28, 1.16)	0.41 (0.28, 0.58)
FTD/TPI		1	0.79 (0.55, 1.12)	0.75 (0.36, 1.55)	0.78 (0.54, 1.09)	1.81 (0.49, 6.11)	1.01 (0.73, 1.45)	1.05 (0.75, 1.42)	0.96 (0.51, 1.87)	0.70 (0.56, 0.86)
Cetuximab			1	0.96 (0.50, 1.81)	0.99 (0.74, 1.28)	2.30 (0.66, 7.51)	1.28 (0.88, 1.93)	1.33 (0.92, 1.89)	1.22 (0.59, 2.59)	0.88 (0.66, 1.16)
Cetuximab + irinotecan				1	1.03 (0.51, 2.07)	2.41 (0.82, 6.70)	1.34 (0.64, 2.83)	1.39 (0.66, 2.90)	1.27 (0.49, 3.41)	0.92 (0.46, 1.84)
Panitu-mumab					1	2.34 (0.65, 7.80)	1.30 (0.90, 1.99)	1.35 (0.94, 1.94)	1.23 (0.60, 2.64)	0.89 (0.68, 1.19)
Cetuximab + irinotecan + beva-cizumab						1	0.56 (0.16, 2.08)	0.58 (0.17, 2.14)	0.52 (0.13, 2.38)	0.38 (0.11, 1.39)
Regorafenib							1	1.04 (0.70, 1.45)	0.95 (0.46, 1.96)	0.69 (0.51, 0.88)
Fruquintinib								1	0.92 (0.45, 1.92)	0.66 (0.53, 0.84)
FTD/TPI + panitu-mumab									1	0.72 (0.36, 1.40)
Pla-cebo/BSC										1

Tableau 13. Résultats de la MAR (2^e ligne ou plus) à effets fixes sur la SG – HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024

	FTD/TPI + beva-cizumab	FTD/TPI	Cetuximab	Cetuximab + irinotecan	Panitu-mumab	Cetuximab + irinotecan + beva-cizumab	Regorafenib	Fruquintinib	FTD/TPI + panitu-mumab	Pla-cebo/BSC
FTD/TPI + beva-cizumab	1	0.59 (0.49, 0.73)	0.47 (0.36, 0.62)	0.45 (0.23, 0.85)	0.47 (0.36, 0.62)	1.09 (0.33, 3.59)	0.59 (0.44, 0.79)	0.63 (0.48, 0.83)	0.57 (0.31, 1.05)	0.42 (0.33, 0.53)
FTD/TPI		1	0.79 (0.65, 0.96)	0.75 (0.41, 1.38)	0.79 (0.66, 0.96)	1.84 (0.57, 6.00)	0.99 (0.80, 1.22)	1.06 (0.88, 1.29)	0.96 (0.54, 1.71)	0.70 (0.62, 0.79)
Cetuximab			1	0.95 (0.54, 1.70)	1.01 (0.89, 1.13)	2.32 (0.72, 7.39)	1.25 (1.00, 1.57)	1.34 (1.09, 1.65)	1.22 (0.66, 2.24)	0.89 (0.77, 1.03)
Cetuximab + irinotecan				1	1.06 (0.59, 1.91)	2.45 (0.89, 6.69)	1.32 (0.71, 2.44)	1.42 (0.76, 2.61)	1.28 (0.55, 2.96)	0.94 (0.51, 1.68)
Panitu-mumab					1	2.31 (0.72, 7.45)	1.25 (0.99, 1.56)	1.34 (1.08, 1.65)	1.21 (0.66, 2.22)	0.88 (0.76, 1.03)
Cetuximab + irinotecan + beva-cizumab						1	0.54 (0.17, 1.75)	0.58 (0.18, 1.87)	0.52 (0.14, 1.94)	0.38 (0.12, 1.22)
Regorafenib							1	1.07 (0.86, 1.33)	0.97 (0.52, 1.80)	0.71 (0.60, 0.84)
Fruquintinib								1	0.90 (0.49, 1.66)	0.66 (0.57, 0.76)
FTD/TPI + panitu-mumab									1	0.73 (0.40, 1.31)
Pla-cebo/BSC										1

Survie sans progression

Tableau 14. Résultats de la MAR (2^e ligne ou plus) à effets aléatoires sur la SSP– HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024

	FTD/TPI + bevacizumab	FTD/TPI	Cetuximab	Cetuximab + irinotecan	Panitumumab	Cetuximab + irinotecan + bevacizumab	Regorafenib	Fruquintinib	FTD/TPI + panitumumab	Placebo/BSC
FTD/TPI + bevacizumab	1	0.46 (0.34, 0.64)	0.32 (0.20, 0.53)	0.24 (0.10, 0.54)	0.35 (0.22, 0.59)	0.37 (0.10, 1.38)	0.49 (0.31, 0.84)	0.71 (0.45, 1.15)	0.96 (0.49, 1.96)	0.21 (0.14, 0.31)
FTD/TPI		1	0.69 (0.46, 1.01)	0.51 (0.24, 1.08)	0.76 (0.51, 1.12)	0.79 (0.23, 2.81)	1.05 (0.74, 1.60)	1.53 (1.07, 2.16)	2.07 (1.11, 3.92)	0.45 (0.35, 0.57)
Cetuximab			1	0.74 (0.38, 1.42)	1.09 (0.81, 1.50)	1.14 (0.34, 3.83)	1.51 (1.03, 2.42)	2.22 (1.50, 3.31)	3.00 (1.46, 6.32)	0.65 (0.48, 0.88)
Cetuximab + irinotecan				1	1.47 (0.73, 3.06)	1.57 (0.56, 4.17)	2.07 (0.97, 4.56)	3.00 (1.38, 6.45)	4.07 (1.53, 10.88)	0.88 (0.43, 1.82)
Panitumumab					1	1.05 (0.30, 3.64)	1.39 (0.94, 2.20)	2.03 (1.35, 3.03)	2.75 (1.34, 5.77)	0.59 (0.43, 0.81)
Cetuximab + irinotecan + bevacizumab						1	1.33 (0.38, 4.77)	1.92 (0.53, 6.79)	2.62 (0.65, 11.13)	0.56 (0.16, 1.95)
Regorafenib							1	1.46 (0.95, 2.07)	1.97 (0.93, 4.04)	0.43 (0.31, 0.55)
Fruquintinib								1	1.36 (0.66, 2.81)	0.29 (0.23, 0.38)
FTD/TPI + panitumumab									1	0.22 (0.11, 0.42)
Placebo/BSC										1

Tableau 15. Résultats de la MAR (2^e ligne ou plus) à effets fixes sur la SSP– HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024

	FTD/TPI + bevacizumab	FTD/TPI	Cetuximab	Cetuximab + irinotecan	Panitumumab	Cetuximab + irinotecan + bevacizumab	Regorafenib	Fruquintinib	FTD/TPI + panitumumab	Placebo/BSC
FTD/TPI + bevacizumab	1	0.45 (0.38, 0.54)	0.32 (0.25, 0.42)	0.24 (0.12, 0.45)	0.34 (0.26, 0.45)	0.37 (0.12, 1.17)	0.46 (0.35, 0.60)	0.70 (0.54, 0.91)	0.95 (0.53, 1.66)	0.21 (0.17, 0.26)
FTD/TPI		1	0.70 (0.58, 0.85)	0.52 (0.28, 0.96)	0.75 (0.62, 0.92)	0.82 (0.26, 2.57)	1.01 (0.83, 1.23)	1.54 (1.27, 1.86)	2.08 (1.22, 3.55)	0.46 (0.40, 0.52)
Cetuximab			1	0.74 (0.42, 1.33)	1.07 (0.95, 1.20)	1.16 (0.37, 3.54)	1.43 (1.16, 1.76)	2.18 (1.78, 2.67)	2.95 (1.68, 5.22)	0.65 (0.56, 0.75)
Cetuximab + irinotecan				1	1.45 (0.80, 2.60)	1.57 (0.60, 4.09)	1.94 (1.04, 3.57)	2.95 (1.59, 5.46)	3.99 (1.75, 8.99)	0.88 (0.48, 1.58)
Panitumumab					1	1.09 (0.35, 3.36)	1.34 (1.08, 1.66)	2.04 (1.66, 2.51)	2.77 (1.56, 4.89)	0.61 (0.52, 0.70)
Cetuximab + irinotecan + bevacizumab						1	1.23 (0.39, 3.85)	1.88 (0.60, 5.88)	2.54 (0.71, 9.00)	0.56 (0.18, 1.73)
Regorafenib							1	1.52 (1.24, 1.86)	2.07 (1.16, 3.66)	0.45 (0.39, 0.52)
Fruquintinib								1	1.35 (0.77, 2.39)	0.30 (0.26, 0.34)
FTD/TPI + panitumumab									1	0.22 (0.13, 0.38)
Placebo/BSC										1

4.2.4.2. Méthodes retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

Survie globale

L'hypothèse de risques proportionnels entre les courbes de SG des différents traitements et de LONSURF en monothérapie est vérifiée. Ainsi, les courbes de SG de LONSURF + bévacizumab et STIVARGA seront déduites de la courbe de SG extrapolée de LONSURF en monothérapie par l'application des HR issus de la NMA.

Figure 13. Fonctions d'extrapolation pour la survie globale - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

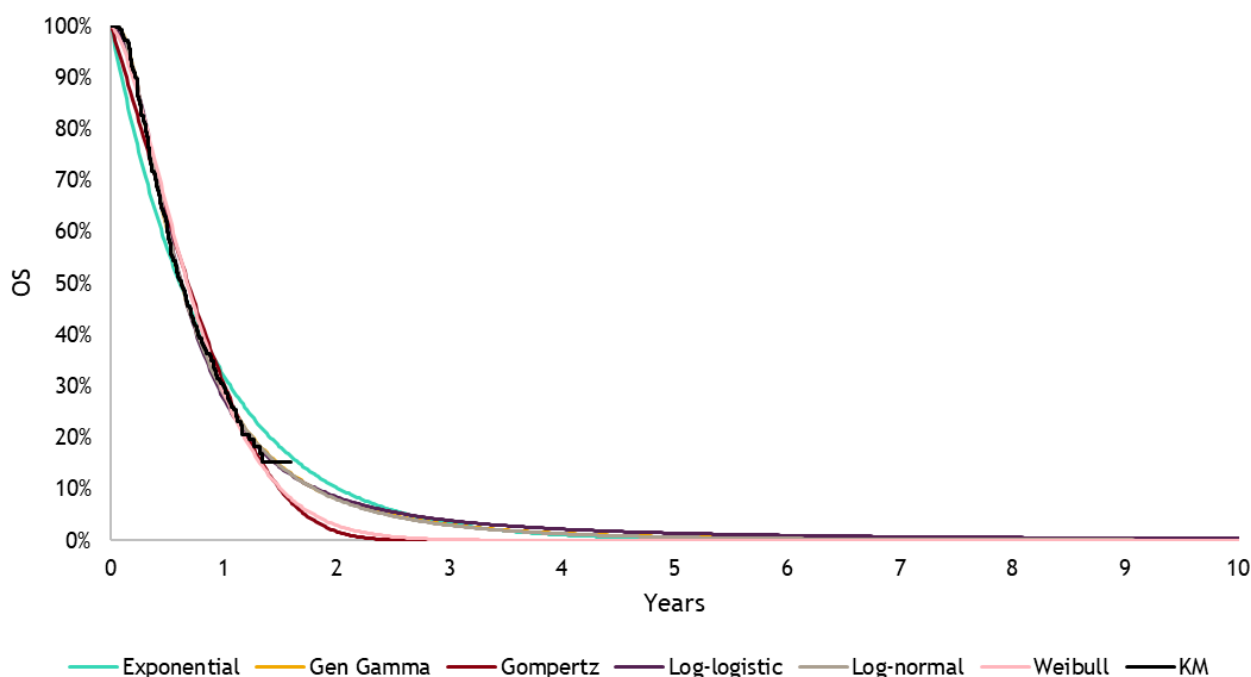


Figure 14. Kaplan Meier de la survie globale de l'essai SUNLIGHT - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

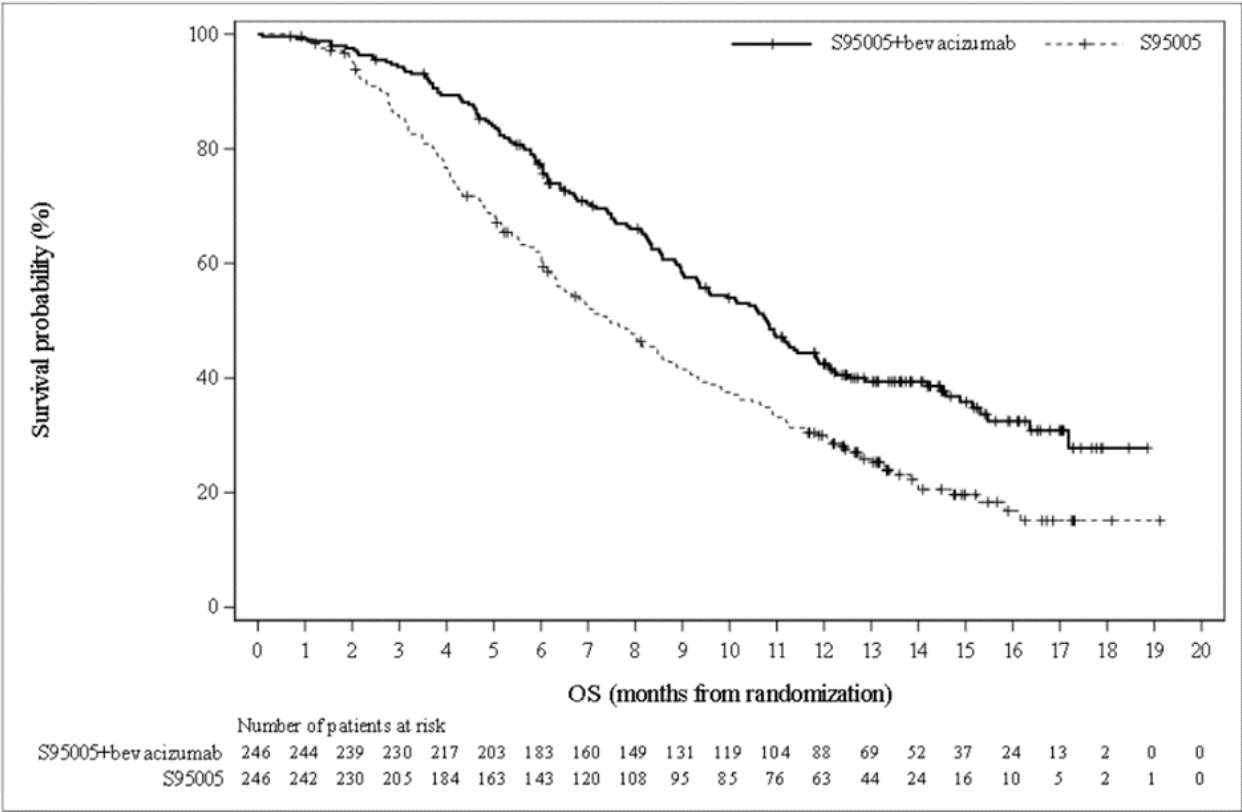


Tableau 16. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie globale des patients traités par LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	1 250,5	6	1 234,0	6
Gamma Généralisée	1 183,1	2	1 193,6	3
Gompertz	1 215,6	5	1 222,6	5
Log-Logistique	1 184,8	3	1 191,8	2
Log-Normale	1 181,1	1	1 188,1	1
Weibull	1 196,1	4	1 203,1	4

AIC : Akaike Information Criterion; BIC : Bayesian Information Criterion

Survie sans progression

L'hypothèse de risques proportionnels entre les courbes de SSP des différents traitements et de LONSURF en monothérapie est vérifiée. Ainsi, les courbes de SSP de LONSURF + bévacicumab et STIVARGA seront déduites de la courbe de SSP extrapolée de LONSURF en monothérapie par l'application des HR issus de la NMA.

Figure 15. Fonctions d'extrapolation pour la survie sans progression - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

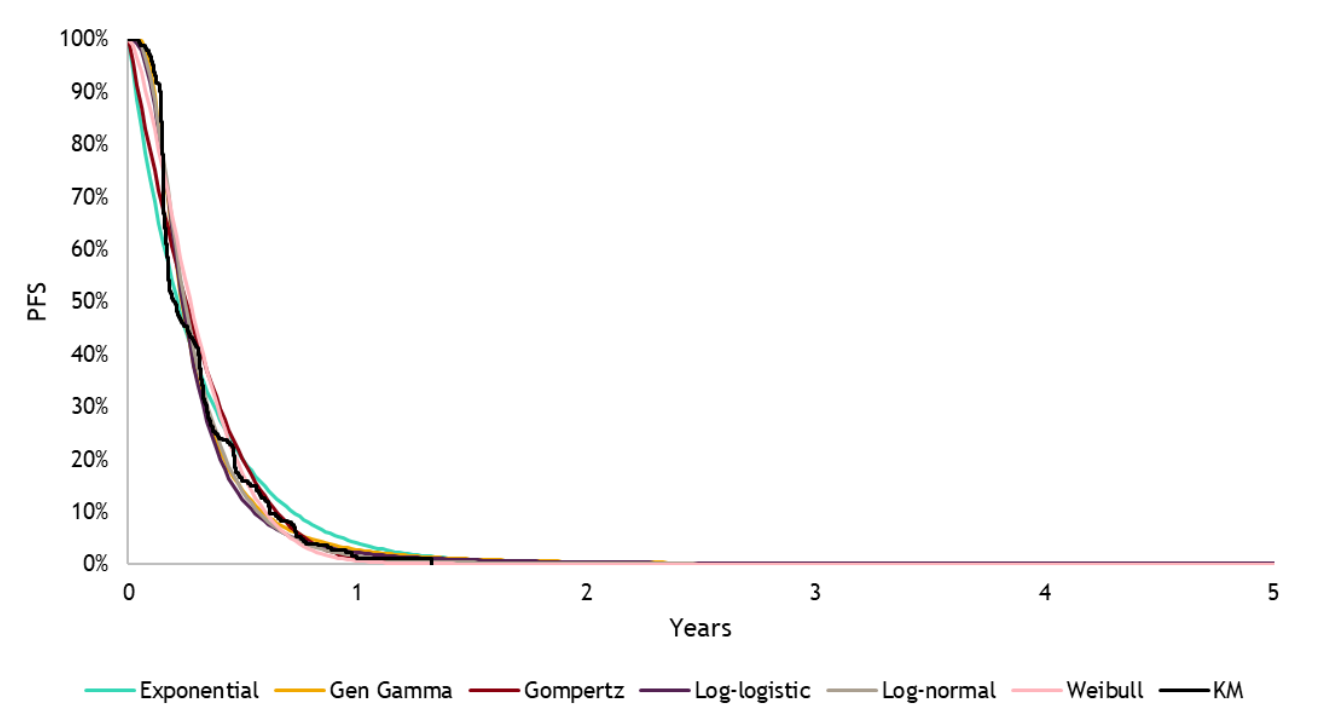


Figure 16. Kaplan Meier de la survie sans progression de l'essai SUNLIGHT - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

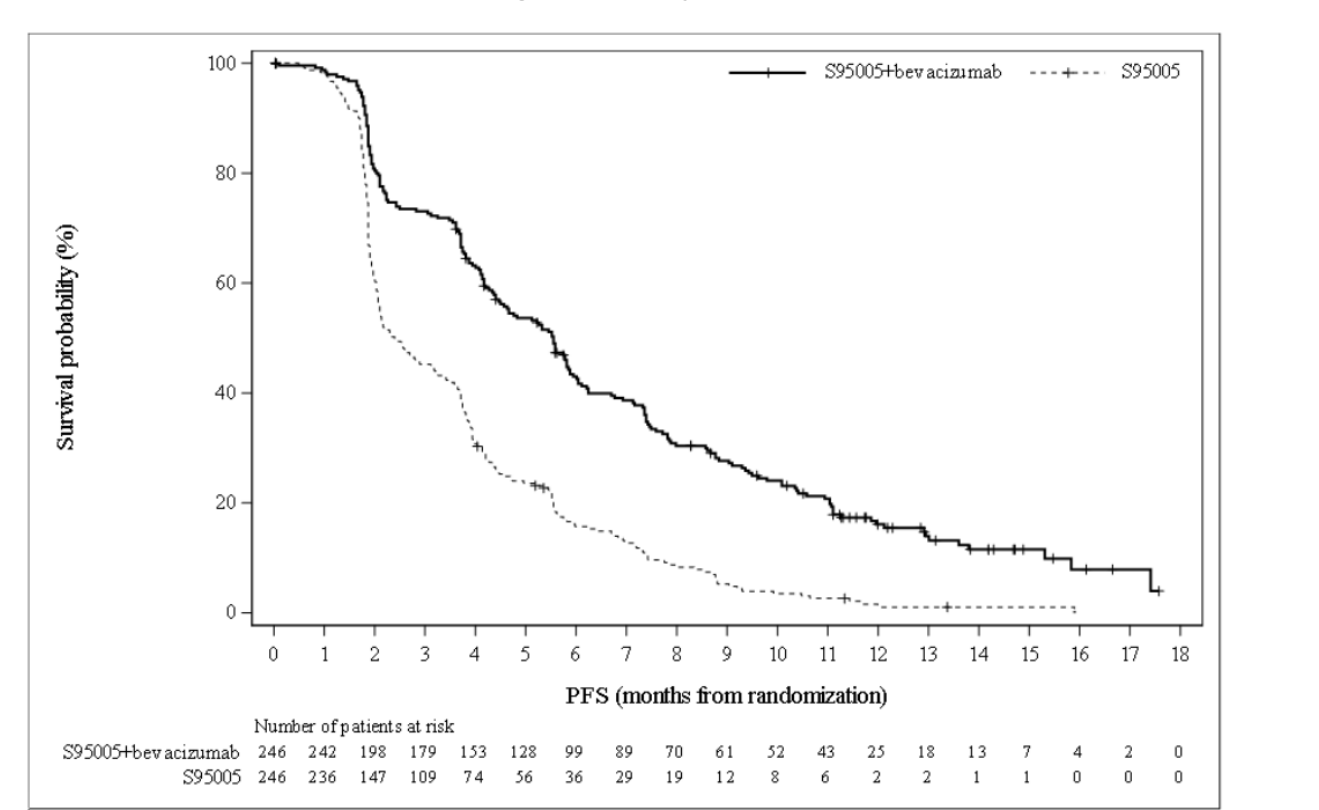


Tableau 17. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie sans progression des patients traités par LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	1 095,1	6	1 098,6	6

Gamma Généralisée	975,3	1	985,8	1
Gompertz	1 076,5	5	1 083,5	5
Log-Logistique	990,4	3	997,4	3
Log-Normale	981,3	2	988,3	2
Weibull	1 035,1	4	1 042,2	4
AIC : Akaike Information Criterion; BIC : Bayesian Information Criterion				

Durée de traitement

En analyse de référence, une hypothèse d'équivalence entre les durées de traitements et les courbes de survie sans progression (courbe SSP) est faite pour l'ensemble des traitements.

4.2.4.3. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 18. Probabilités d'occurrence des EIs de grade 3/4 (sans tenir compte de la récurrence) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Nombre de patients avec au moins un EI		Fréquence par patient		
Evènement indésirable	LONSURF + bévacicumab	LONSURF en monothérapie	LONSURF + bévacicumab	LONSURF en monothérapie	STIVARGA
Nombre de patients	246	246	246	246	NR
Nombre de patients avec au moins un EI	178	171	98%	69,5%	NR
Neutropénie	106	79	43,1%	32,1%	NR
Thrombocytopénie	7	3	2,8%	1,2%	2,8%
Anémie	15	27	6,1%	11%	2,2%
Neutrophiles diminués	22	13	8,9%	5,3%	NR
Asthénie	10	10	4,1%	4,1%	NR
Hypertension	14	3	5,7%	1,2%	8%
Leucopénie	4	7	1,6%	2,8%	NR
Nausée	4	4	1,6%	1,6%	NR
Diarrhée	2	6	0,8%	2,4%	5,7%
Douleur abdominale	5	4	2%	1,6%	NR

	Nombre de patients avec au moins un EI		Fréquence par patient		
Evènement indésirable	LONSURF + bévacizumab	LONSURF en monothérapie	LONSURF + bévacizumab	LONSURF en monothérapie	STIVARGA
Obstruction intestinale	7	4	2,8%	1,6%	NR
Alanine aminotransférase augmentée	7	0	2,8%	0%	NR
Aspartate aminotransférase augmentée	6	3	2,4%	1,2%	NR
hyperbilirubinémie	4	3	1,6%	1,2%	3%
Fatigue	3	9	1,2%	3,7%	8,2%
Embolie pulmonaire	2	5	0,8%	2%	NR

Traitements post-progression

Tableau 19. Répartition des traitements post-progression considérés dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique

	LONSURF + bévacizumab	LONSURF en monothérapie	STIVARGA
Proportion de patient recevant un traitement post-progression	58,3%	58,3%	58,3%
STIVARGA	32,0%	32,0%	0,0%
Capecitabine	7,8%	7,8%	11,1%
Doublet chimiothérapie	18,5%	18,5%	26,3%
Triplet chimiothérapie	4,7%	4,7%	6,6%
LONSURF en monothérapie	0,0%	0,0%	3,3%
Irinotécan	2,0%	2,0%	2,8%
Nivolumab	1,6%	1,6%	2,2%
Bévacizumab + doublet chimiothérapie	9,8%	9,8%	13,8%
Bévacizumab + triplet chimiothérapie	2,8%	2,8%	3,9%
Cetuximab + doublet chimiothérapie	2,4%	2,4%	3,4%
Cetuximab + triplet chimiothérapie	1,2%	1,2%	1,6%
Ramucirumab + doublet chimiothérapie	0,8%	0,8%	1,1%

Aflibercept + doublet chimiothérapie	2,0%	2,0%	2,8%
Panitumumab + doublet chimiothérapie	3,5%	3,5%	5,1%
Capecitabine + oxaliplatine	8,4%	8,4%	12,0%
Bévacizumab + capecitabine	2,8%	2,8%	4,0%

4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités

Tableau 20. Modèles de régression à effets mixtes - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Coefficient	Valeur	SE	p-value
Modèle 1			
Intercept	0,841	0,011	0,000
Survie sans progression	0,050	0,010	0,000
Modèle 2			
Intercept	0,827	0,013	0,000
LONSURF + bévacizumab	0,030	0,014	0,029
Survie sans progression	0,049	0,010	0,000

Tableau 21. Valeurs d'utilité issues de l'essai SUNLIGHT et valorisées selon les préférences françaises - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Modèle 2		Modèle 1
Etats de santé	LONSURF + bévacizumab	LONSURF en monothérapie	Tous
Survie sans progression	0,905	0,876	0,892
Progression	0,856	0,827	0,841

Tableau 22. Score d'utilités par âge de la population françaises - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Catégories d'âge	Base case
18–24	0,948
25–34	0,946
35–44	0,913

45–54	0,922
55–64	0,853
65–74	0,810
75+	0,735

Tableau 23. Désutilités liées aux Els identifiés à partir de la littérature - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Evènement indésirable	Désutilité		Durée	
	Valeur	Source	Valeur (en jours)	Source
Neutropénie	-0,08973	Nafees et al. 2008(33)	11,8	SUNLIGHT
Thrombocytopénie	-0,08973	Hyp. Equivalent à Neutropénie	34,6	SUNLIGHT
Anémie	-0,0209	Sullivan et al. 2006(34)	118,8	SUNLIGHT
Neutrophiles diminués	-0,08973	Hyp. Equivalent à Neutropénie	14,6	SUNLIGHT
Asthénie	-0,07346	Hyp. Equivalent à Fatigue	27,6	SUNLIGHT
Hypertension	-0,025	Sullivan et al. 2006(34)	21,1	SUNLIGHT
Leucopénie	-0,08973	Hyp. Equivalent à Neutropénie	20,8	SUNLIGHT
Nausée	-0,04802	Nafees et al. 2008(33)	28,1	SUNLIGHT
Diarrhée	-0,0468	Nafees et al. 2008(33)	31,9	SUNLIGHT
Douleur abdominale	-0,0468	Hyp. Equivalent à Diarrhée	15,6	SUNLIGHT
Obstruction intestinale	-0,0193	Sullivan et al. 2006(34)	9,2	SUNLIGHT
Alanine aminotransférase augmentée	-0,08973	Hyp. Equivalent à Neutropénie	26,7	SUNLIGHT
Aspartate aminotransférase augmentée	-0,08973	Hyp. Equivalent à Neutropénie	14,0	SUNLIGHT
Hyperbilirubinémie	-0,08973	Hyp. Equivalent à Neutropénie	39,0	SUNLIGHT
Fatigue	-0,07346	Nafees et al. 2008(33)	6,3	SUNLIGHT
Embolie pulmonaire	-0,186	Hunter et al. 2015(35)	70,7	SUNLIGHT

4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition de LONSURF

Les coûts d'acquisition se basent sur les tarifs de l'assurance maladie (Prix Publics Toutes Taxes Comprises – PPTTC, obtenus sur le site BdM_IT de l'assurance maladie.

Bien que sa prescription soit hospitalière et réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie, LONSURF est délivré en pharmacie de ville. Ainsi, les honoraires de dispensation suivants sont pris en compte et ajoutés à son coût d'acquisition :

- Honoraires de dispensation pour un conditionnement mensuel : 1,02 €
- Honoraire de dispensation par ordonnance : 0,51 €
- Honoraire de dispensation particulière (médicaments dits spécifiques dont les médicaments à prescription hospitalière) : 3,57 €

Tableau 24. Coût d'acquisition de LONSURF - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Dose (mg)	Conditionnement	Coût unitaire PPTTC	Coût + honoraires
LONSURF	15 mg	20	██████ €	██████ €
	15 mg	60	██████ €	██████ €
	20 mg	20	██████ €	██████ €
	20 mg	60	██████ €	██████ €

Coût d'acquisition du bévacicumab

Dans le cancer colorectal métastatique la dose recommandée dans le RCP est 5 à 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 7,5 à 15 mg/kg toutes les trois semaines. Le RCP indique également qu'une dose de 5 mg/kg de bévacicumab est la dose recommandée en association avec des traitements à base de fluoropyrimidine pour le cancer du côlon métastatique. Ainsi, dans l'essai SUNLIGHT, la posologie du bévacicumab est de 5 mg/kg toutes les deux semaines. Cette posologie est considérée dans le modèle.

Bévacicumab est délivré à l'hôpital. C'est un traitement qui est inscrit sur la liste en sus pour la majorité de ses indications et notamment pour des indications dans le cancer colorectal métastatique. Ainsi, en analyse de référence, il est fait le choix conservateur de considérer que bévacicumab est financé par l'Assurance maladie via la liste en sus.

Tableau 25. Coût d'acquisition de bévacicumab - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Dose (mg)	Conditionnement	Coût unitaire PPTTC
Bévacicumab	100 mg (25mg/mL)	4 mL	109,59 €
	400 mg (25mg/mL)	16 mL	403,26 €

Coût d'acquisition de STIVARGA

La dose recommandée de STIVARGA est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant trois semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement. Cette posologie est considérée dans le modèle.

Les coûts d'acquisition se basent sur les tarifs de l'assurance maladie (Prix Publics Toutes Taxes Comprises – PPTTC, obtenus sur le site BdM_IT de l'assurance maladie).

STIVARGA est soumis à prescription hospitalière et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

STIVARGA est délivré en pharmacie de ville. Ainsi, les honoraires de dispensation suivants sont pris en compte et ajoutés à son coût d'acquisition :

- honoraires de dispensation pour un conditionnement mensuel : 1,02 € ;
- honoraire de dispensation par ordonnance : 0,51 € ;
- honoraire de dispensation particulière (médicaments dits spécifiques dont les médicaments à prescription hospitalière) : 3,57 €.

Tableau 26. Coût d'acquisition de STIVARGA - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Dose (mg)	Conditionnement	Coût unitaire PPTTC	Coût + honoraires
STIVARGA	40 mg	84	2 379,08 €	2 384,18 €

Coût d'administration de LONSURF et STIVARGA

Pour LONSURF et STIVARGA, l'administration est orale et le coût associé à celle-ci est de 0€.

Coût d'administration du bévacicumab

Bévacicumab est administré à l'hôpital en intraveineuse.

Le coût d'une administration par voie intraveineuse (IV) se base sur le Groupe Homogène de Malades (GHM) 28Z07Z « Chimiothérapie pour affection tumorale, en séances ».

Tableau 27. Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour affection tumorales, en séances ».		
PUBLIC	Nombre de séjours	2 383 269
	Tarif	447,67 €
PRIVE	Nombre de séjours	838 400
	Tarif	338,20
	Honoraires actualisés en €2023	31,84 €
Coût total GHM actualisé (€2023) pondéré		427,47 €
Coût total + transport (€2023)		567,27 €

Coût de suivi

Tableau 28. Ressources consommées considérées dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Ressources	Fréquence par mois (avis BRAFTOVI)	Fréquence par semaine considérée dans le modèle LONSURF
Médecins	Généraliste	0,25	0,0625
	Gastro-entérologue	0,25	0,0625
	Oncologue	2	0,5

Examens biologique	Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	1,25	0,3125
	Numération Formule Sanguine (NFS)	1	0,25
	Ionogramme	1	0,25
	Créatininémie	1	0,25
	ASAT – ALAT- TGP - TGO	1	0,25
	Phosphatases alcalines	1	0,25
	Gamma-glutamyl transférase (GGT)	1	0,25
Actes techniques	Tomodensitométrie thoracoabdomino-pelvienne avec injection	1,25	0,3152
	Echographie abdominopelvienne	0,05	0,0125
	IRM hépatique	0,05	0,0125
	TEP Scan FDG du corps entier	0,1	0,025

Tableau 29. Valorisation du coût des consultations médicales - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Actes totaux (2021)	Honoraires sans dépassement (2021)	Dépassement	Honoraires + dépassement (2021)	Coût €2021	Coût actualisé €2023
Généraliste	199 348 811	7 040 546 181 €	51 053 721 €	7 091 599 902 €	35,57 €	35,46 €
Gastro-entérologue	4 820 684	366 485 592 €	62 657 791 €	429 143 382 €	89,02 €	88,74 €
Oncologue	1 107 676	40 097 755 €	1 914 320 €	42 012 075 €	37,93 €	37,81 €

Tableau 30. Valorisation des actes biologiques - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)	Fréquence (/semaine)
Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE (ACE) (DOSAGE) (SANG)	7327	45B	11,70 €	0,3125
Numération Formule Sanguine (NFS)	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS , NFP)	1104	20B	5,20 €	0,25
Ionogramme	SANG : IONOGRAMME COMPLET (NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)	1610	20B	5,20 €	0,25
Créatininémie	SANG : CREATININE	0592	6B	1,56 €	0,25

ASAT – ALAT- TGP - TGO	TRANSAMINASES (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO)(SANG)	0522	9B	2,34 €	0,25
Phosphatases alcalines	PHOSPHATASES ALCALINES (PH. ALC.) (SANG)	0514	5B	1,30 €	0,25
Gamma-glutamyl transférase (GGT)	GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GAMMAT GT , GGT) (SANG)	0519	5B	1,30 €	0,25
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES)		9105	5B	1,35 €	0,3125*
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)		9005	17B	4,59 €	
Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)		-	AMI 1,5	4,725 €	
Coût total hebdomadaire pondéré à la fréquence				11,15 €	

Tableau 31. Valorisation des actes techniques - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Acte	Code acte	Libellé	Tarif (en €)
Tomodensitométrie thoracoabdomino-pelvienne avec injection	ZCQH002	Scanographie de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	25,27 €
Echographie abdomino-pelvienne	ZCQM010	Échographie transcutanée de l'étage supérieur de l'abdomen et du petit bassin [pelvis]	74,10 €
IRM hépatique	ZCQN002	Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste	69,00 €
TEP Scan FDG du corps entier	ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	89,54 €

Tableau 32. Coût de suivi par cycle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Fréquence	Proportion de patient	Coût unitaire	Coût par cycle
Consultation médecin généraliste	0,0625	100%	35,46	2,22 €
Consultation gastro-entérologue	0,0625	100%	88,74	5,55 €
Consultation oncologue	0,5	100%	37,81	18,91 €
Examens biologiques	1,000	100%	11,15	11,15 €
Tomodensitométrie thoracoabdomino-pelvienne avec injection	0,3152	100%	25,27	7,97 €
Echographie abdomino-pelvienne +IRM hépatique	0,0125	100%	143,10	1,79 €

TEP Scan FDG du corps entier	0,025	100%	89,54	2,24 €
Hospitalisation	1	100%	405,38	405,38 €
Coût total				455,19 €

Coût des événements indésirables

Tableau 33. Valorisation des événements indésirables - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Evènement indésirables	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé (€2023)	Coût (€2023) + coût de transport
Neutropénie	D70	Agranulocytose [Neutropénie]	2 946,74 €	3 086,54 €
Thrombocytopénie	D696	Thrombocytopénie, sans précision	2 820,82 €	2 960,62 €
Anémie	D649	Anémie, sans précision	2 563,56 €	2 703,36 €
Neutrophiles diminués	D70	Agranulocytose [Neutropénie]	2 946,74 €	3 086,54 €
Asthénie	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 053,53 €	1 193,34 €
Hypertension	I10	Hypertension essentielle	2 276,61 €	2 416,41 €
Leucopénie	D70	Agranulocytose [Neutropénie]	2 946,74 €	3 086,54 €
Nausée	R11	Nausées et vomissements	819,69 €	959,50 €
Diarrhée	A099	Gastroentérites et colites d'origine non précisée [Diarrhée]	904,17 €	1 043,97 €
Douleur abdominale	R104	Douleurs abdominales, autres et non précisées	914,82 €	1 054,63 €
Obstruction intestinale	K566	Occlusions intestinales, autres et sans précision	1 213,27 €	1 353,07 €
Augmentation ALAT	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase [Augmentation transaminase]	1 209,45 €	1 349,25 €
Augmentation ASAT	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase [Augmentation transaminase]	1 209,45 €	1 349,25 €
Hyperbilirubinémie	E806	Autres anomalies du métabolisme de la bilirubine [Hyperbilirubinémie]	1 611,05 €	1 750,86 €
Fatigue	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 053,53 €	1 193,34 €
Embolie pulmonaire	I269	Embolie pulmonaire, (sans mention de coeur pulmonaire aigu)	2 927,60 €	3 067,40 €

Coût des traitements post-progression

Tableau 34. Valorisation des traitements post-progression - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Traitements	Prise en charge	Conditionnement	Coût unitaire PPTC (+/- honoraires)	Coût/mg	Coût minimum considéré dans le modèle
Panitumumab	Liste en sus – à l’hôpital	100 mg	305,63 €	3,06 €	3,06 €
		200 mg	611,26 €	3,06 €	
		400 mg	1 222,52 €	3,06 €	
Irinotécan	Intra-GHS				
Cetuximab	Liste en sus – à l’hôpital	100 mg (2mg/mL, flacon de 50 mL)	204,85 €	2,05 €	1,62 €
		500 mg	807,57 €	1,62 €	
		100 mg (5mg/mL, flacon de 20 mL)	161,52 €	1,62 €	
Fluorouracile	Intra-GHS				
Leucovorine	Intra-GHS				
Oxaliplatine	Intra-GHS				
Capecitabine	En ville	150 mg, boîte de 60	27,20 €	0,003 €	0,003 €
		500 mg, boîte de 120	150,47 €	0,003 €	
Aflibercept	Liste en sus – à l'hôpital	100 mg	265,77 €	2,66 €	2,66 €
		200 mg	531,53 €	2,66 €	
Ramucirumab	Intra-GHS				
Nivolumab	Liste en sus – à l'hôpital	100 mg	1 033,82 €	10,34 €	10,34 €
		120 mg	1 240,59 €	10,34 €	
		240 mg	2 481,18 €	10,34 €	
		40 mg	413,53 €	10,34	

Coût de transport

Tableau 35. Coût de transport - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

N transports effectués en 2020	Montants remboursés en 2020	Coût moyen d'un trajet en €2020	Coût actualisé en €2023	Coût aller-retour €2023
61 000 000	4 300 000 000 €	70,49 €	69,90 €	139,80 €

Coût de fin de vie

Tableau 36. Coût de fin de vie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Séjours MCO 2022, Public	Séjours MCO 2022, Privé	Tarif public €2023	Tarif privé €2023	Honoraires privé actuali- sées €2023
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 752	20 908	7 054,76 €	5 053,10 €	832,99 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 898	1 673	629,13 €	473,95 €	109,74 €
Coût moyen agrégé actua- lisé €2023	6 227,74 €				
Coût moyen agrégé actua- lisé avec transport aller- simple €2023	6 297,64 €				

4.5. Validation du modèle

4.5.1. Validité interne

Tableau 37. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'essai SUNLIGHT - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	18 mois
SSP				
LONSURF en mono- thérapie	SSP prédite dans le modèle	14,08%	2,7%	0,9%
	SSP dans l'essai SUNLIGHT	15,7%	1,0%	NA
LONSURF + béva- cizumab	SSP prédite dans le modèle	40,6%	19,1%	11,6%
	SSP dans l'essai SUNLIGHT	43,0%	16,1%	NA
SG				
LONSURF en mono- thérapie	SG prédite dans le modèle	60,5%	28,6%	14,6%
	SG dans l'essai SUNLIGHT	61,1%	30,0%	15,1%
LONSURF + béva- cizumab	SG prédite dans le modèle	74,3%	47,7%	32,1%
	SG dans l'essai SUNLIGHT	77,3%	42,5%	27,8%

4.5.2. Validité externe

Validité externe LONSURF en monothérapie

Tableau 38. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour LONSURF en monothérapie (SUNLIGHT extrapolé et RECOURSE) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
SSP					
LONSURF en monothérapie	SSP prédite dans le modèle	14,08%	2,7%	0,9%	0,4%
	SSP dans l'essai RECOURSE	13,8%	5,4%	≈0%	≈0%
	SSP prédite dans Bullement et al. (9)	15%	2,5%	≈0%	≈0%
SG					
LONSURF en monothérapie	SG prédite dans le modèle	60,5%	28,6%	14,6%	8,1%
	SG dans l'essai RECOURSE	60%	26,7%	11,8%	6%
	SG prédite dans Bullement et al. (9)	57,5%	28,75%	15%	6,25%

Validité externe STIVARGA

Tableau 39. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour STIVARGA (données modélisées et CORRECT) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
SSP					
STIVARGA	SSP prédite dans le modèle	15,5%	3,3%	1,1%	0,5%
	SSP dans l'essai CORRECT	14,1%	≈0%	≈0%	≈0%
	SSP prédite dans Bullement et al. (9)	15%	2,5%	≈0%	≈0%
SG					
STIVARGA	SG prédite dans le modèle	60,8%	28,9%	14,9%	8,3%
	SG dans l'essai CORRECT	53,1%	21,9%	NA	NA
	SG prédite dans Bullement et al. (9)	56,2%	23,75%	12,5%	3,75%

4.5.3. Validité croisée

Tableau 40. Comparaison des choix méthodologiques du modèle LONSURF + bévacizumab et des publications retenues pour la validité externe (HTA) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Armstrong 2022 (10)	Ramaekers 2018 (11)	pERC 2015 (12,13)	pERC 2019 (14)	LONSURF + bévacizumab
Pays	UK	England and Wales	Canada	Canada	France
Type d'analyse	ACU	ACU	ACU	ACU complétée par une ACE	ACU complétée par une ACE
Perspective	NHS and Personal Social Services	NHS	NHS	Canadian public payer	
Horizon temporel	10 ans (vie entière)	10 ans (vie entière)	NR	5 ans	5 ans
Actualisation	3,5%	3,5%	NR	1,5%	2,5%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique en 3ème ligne de traitement et plus	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique et un PS-ECOG ≤1, précédemment traité par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine ou irinotecan, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR
Sous-population	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Comparateur	- Best Supportive Care - STIVARGA (régorafenib) - LONSURF en monothérapie	- Best Supportive Care - LONSURF en monothérapie	- Best Supportive Care - STIVARGA (régorafenib)	- Best Supportive Care - LONSURF en monothérapie	- Best Supportive Care - Régorafenib - LONSURF en monothérapie
Données cliniques	CORRECT : essai pivot de STIVARGA	CORRECT : essai pivot de STIVARGA	NR	Nouvelles données de RECORSE : essai pivot de	SUNLIGHT : essai pivot de LONSURF + bévacizumab

	Armstrong 2022 (10)	Ramaekers 2018 (11)	pERC 2015 (12,13)	pERC 2019 (14)	LONSURF + bévacicumab
	RECOURSE : essai pivot de LONSURF en monothérapie,	- RECOURSE : essai pivot de LONSURF en monothérapie - Yoshino 2012(30) : étude de Phase II en ouvert, randomisée (Japon). LONSURF en monothérapie.		LONSURF en monothérapie Yoshino 2012(30) : étude de Phase II en ouvert, randomisée (Japon). LONSURF en monothérapie.	Méta-analyse en réseau (NMA)
Structure du modèle	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé - Survie sans progression - Progression - Décès	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé - Survie sans progression - Progression - Décès	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé - Survie sans progression - Progression - Décès	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé - Survie sans progression - Progression - Décès
Evaluation de l'efficacité	STIVARGA (régorafenib) et BSC : Le laboratoire a proposé d'utiliser les courbes de Kaplan-Meier sur la durée d'observation de l'essai puis une extrapolation paramétrique jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Le NICE a préféré un ajustement paramétrique sur la totalité de l'HT afin d'éviter un surajustement, en accord avec le DSE NICE 14(36).	Hypothèse des risques proportionnels non respectée. Extrapolation indépendante des courbes de SSP et de SG.	NR	NR	Extrapolation de la courbe de LONSURF en monothérapie. Application des HR de la NMA pour en déduire les courbes de LONSURF + bévacicumab et STIVARGA
Durée de traitement		Estimée à partir de la courbe de PFS	Le laboratoire a proposé d'utiliser la courbe de durée de traitement.	NR	Estimée à partir de la courbe de PFS

	Armstrong 2022 (10)	Ramaekers 2018 (11)	pERC 2015 (12,13)	pERC 2019 (14)	LONSURF + bévacicumab
			L'EGP a réalisé une analyse de sensibilité avec la courbe de PFS.		
Evénements indésirables	EI de grade 3/4 survenant chez plus de 2% des patients	NR Issus de l'essai RECOURSE	NR	NR	
Scores d'utilité	EQ-5D-3L poolé à partir des essais CORRECT et CONCUR : - Pre-progression : 0,72 - Progression : 0,59	Issue de la littérature. Pas de données de qualité de vie disponible dans les essais de Phase II ou III.	NR	PRECONNECT : essai de phase 3b, monobras. LONSURF en monothérapie(37).	EQ-5D-5L de SUNLIGHT : - Pre-progression : 0,892 - Progression : 0,841
Poste de coûts	Traitement post-progression non pris en compte : l'industriel précise que seul 10% des patients recevront un traitement post-progression. Le NICE précise que selon les données cliniques, environ 30% des patients en recevront.	Acquisition & administration des traitements, suivi, prise en charge de EI, fin de vie.	NR	Acquisition & administration des traitements, suivi, prise en charge de EI.	Acquisition & administration des traitements, suivi, prise en charge de EI, fin de vie.

Tableau 41. Comparaison des choix méthodologiques du modèle LONSURF + bévacicumab et des publications retenues pour la validité externe (littérature) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024

	Bullement, 2018(9)	Cho 2018(15)	Cho 2022(16)	Goldstein 2015(17)	LONSURF + bévacicumab
Pays	England and Wales	US	US	US	France
Type d'analyse	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU complétée par une ACE
Perspective	UK NHS	US payer perspective	US payer perspective	US payer perspective	
Horizon temporel	10 ans (vie entière)	5 ans	3 ans	NR	5 ans

	Bullement, 2018(9)	Cho 2018(15)	Cho 2022(16)	Goldstein 2015(17)	LONSURF + bévaccizumab
Actualisation	3,5%	5%	5%	NR	2,5%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine ou irinotecan, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique	Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR
Sous-population	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Comparateur	- Best Supportive Care (BSC) - STIVARGA (régorafénib) - LONSURF en monothérapie	- Best Supportive Care (BSC) - STIVARGA (régorafénib) - LONSURF en monothérapie	- STIVARGA (régorafénib) (dose standard) - STIVARGA (régorafénib) (dose optimisée) - LONSURF en monothérapie - LONSURF + bévaccizumab	- Best Supportive Care (BSC) - STIVARGA (régorafénib)	- Best Supportive Care (BSC) - Régorafénib - LONSURF en monothérapie
Données cliniques	- CORRECT : essai pivot de STIVARGA - RECOURSE : essai pivot de LONSURF en monothérapie	- CORRECT : essai pivot de STIVARGA - RECOURSE : essai pivot de LONSURF en monothérapie	- CORRECT : essai pivot de STIVARGA - RECOURSE : essai pivot de LONSURF en monothérapie - Pfeiffer et al, 2020 : étude de Phase II randomisée en ouvert. LONSURF en	CORRECT : essai pivot de STIVARGA	- SUNLIGHT : essai pivot de LONSURF + bévaccizumab - Méta-analyse en réseau (NMA)

	Bullement, 2018(9)	Cho 2018(15)	Cho 2022(16)	Goldstein 2015(17)	LONSURF + bévaccizumab
			monothérapie vs. LONSURF + bévaccizumab — ReDOS : étude de Phase II en ouvert. STIVARGA (dose standard) vs. STIVARGA (dose optimisée)		
Structure du modèle	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé — Survie sans progression — Progression — Décès	Modèle de Markov à 3 états de santé — Maladie stable — Progression — Décès	Modèle de Markov à 3 états de santé — Maladie stable (survie sans progression) — Progression — Décès	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé — Progression de la maladie ou EI de grade 3/4 — Traitement par BSC — Décès	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé — Survie sans progression — Progression — Décès
Evaluation de l'efficacité	LONSURF en monothérapie et BSC : Extrapolation paramétrique (log-logistique). STIVARGA (régorafénib) : Application des HRs issus d'une méta-analyse. HR LONSURF en monothérapie vs STIVARGA : — SG : 0,88 (IC 95% [0,68 ; 1,14]) — SSP : 0,98 (IC 95% [0,78 ; 1,23])	Les probabilités de transition sont calculées à l'aide de la méthode DEALE (Declining Exponential Approximation of Life Expectancy) appliquée aux médianes de survie globale (SG) et sans progression (SSP).	Les probabilités de transition sont calculées à l'aide de la méthode DEALE (Declining Exponential Approximation of Life Expectancy) appliquée aux médianes de survie globale (SG) et sans progression (SSP).	Extrapolation des courbes digitalisées de l'essai CORRECT	Extrapolation de la courbe de LONSURF en monothérapie. Application des HR de la NMA pour en déduire les courbes de LONSURF + bévaccizumab et STIVARGA
Durée de traitement	NR	NR	NR	Courbe exponentielle estimée à partir de la durée de traitement médiane.	Estimée à partir de la courbe de PFS

	Bullement, 2018(9)	Cho 2018(15)	Cho 2022(16)	Goldstein 2015(17)	LONSURF + bévaccizumab
Evénements indésirables	EI survenant chez plus de 10% des patients de l'essai RECOURSE, avec une fréquence supérieure chez les patients recevant LONSURF en monothérapie que chez ceux recevant le BSC.	EI de grade 3/4 survenant chez plus de 1% des patients.	EI de grade ≥ 3 survenant chez plus de 5% des patients.	EI de grade 3/4 avec une fréquence significativement supérieure chez les patients recevant LONSURF en monothérapie que chez ceux recevant le BSC.	
Scores d'utilité	EQ-5D-3L de l'essai CORRECT (essai pivot de STIVARGA) : - Pre-progression : 0,73 pour les patients recevant STIVARGA / 0,74 pour les patients recevant BSC - Progression : 0,59	EQ-5D-3L de l'essai CORRECT (essai pivot de STIVARGA) : - Maladie stable : 0,73 pour les patients recevant STIVARGA / 0,74 pour les patients recevant BSC - Progression : 0,59	EQ-5D-3L de l'essai CORRECT (essai pivot de STIVARGA) : - Maladie stable : 0,73 pour les patients recevant STIVARGA / 0,74 pour les patients recevant BSC - Progression : 0,59	EQ-5D-3L de l'essai CORRECT (essai pivot de STIVARGA) : - Maladie stable : 0,73 pour les patients recevant STIVARGA / 0,74 pour les patients recevant BSC - Progression : 0,59 - Dans le modèle, une utilité de 0,66 (moyenne des utilités en pré- et post-progression) a été appliquée	EQ-5D-5L de SUNLIGHT : Pre-progression : 0,892 Progression : 0,841
Poste de coûts	Acquisition & administration des traitements, suivi, prise en charge de EI, fin de vie.	Acquisition & administration des traitements, suivi, prise en charge de EI.	Acquisition & administration des traitements, suivi, prise en charge de EI.		Acquisition & administration des traitements, suivi, prise en charge de EI, fin de vie.

4.6. Exploration de l'incertitude

4.6.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 42. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants			
Horizon temporel	5 ans	3 ans (AS1)	Guide méthodologique
		7 ans (AS2)	Impacts attendus du produit mais incertains
		10 ans (AS3)	
Taux d'actualisation	2,5%	0% (AS4)	Guide méthodologique HAS
		4,5% (AS5)	
Choix de modélisation			
Caractéristiques de la population simulée	Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai SUNLIGHT Poids : 74,01 kg Surface corporelle : 1,83 m2 Âge : 61,7 ans	Poids : 70 kg (AS6)	Poids et surface corporelle retenus par le CEPS pour qualifier un patient moyen en l'absence de données supplémentaires et lorsque le traitement est destiné à un adulte
		Surface corporelle : 1,7 m2 (AS7)	
			Âge : 66 ans (PROMETCO) (AS7a)
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement dans le temps	Effet traitement relatif nul après la période d'observation (14,1 mois) (AS8)	Tester l'hypothèse de maintien d'effet traitement dans le temps Recommandations de la HAS
		Effet traitement relatif décroissant dans le temps à partir de la période d'observation et jusqu'à la fin de l'horizon temporel (AS9)	
Extrapolation SSP	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Gamma Généralisée Tous les autres traitements : utilisation du HR (NMA) appliqué à la courbe extrapolée de LONSURF en monothérapie	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Log-normale (AS10)	Deuxième fonction avec le critère d'ajustement statistique le plus proche
Extrapolation SG		LONSURF en monothérapie : extrapolation	

	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Log-normale Tous les autres traitements : utilisation du HR (NMA) appliqué à la courbe extrapolée de LONSURF en monothérapie	fonction Gamma-Généralisée (AS11) LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Log-logistique (AS12)	Critères d'ajustement statistique proches et cliniquement plausible
Extrapolation Durée de traitement	Pour tous les traitements : équivalence aux courbes de survie sans progression	LONSURF en monothérapie : Extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT Autres traitements : application du HR des survies sans progressions (NMA) à la courbe LONSURF en monothérapie (AS13) LONSURF en monothérapie : extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement de SUNLIGHT LONSURF + bévacizumab : extrapolation loi Weibull des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT STIVARGA : application du HR des survies sans progression (NMA) à la courbe LONSURF en monothérapie (TOT) (AS14)	Tester l'hypothèse d'extrapolation
HR LONSURF monothérapie versus LONSURF + bévacizumab	HR de la NMA : 1,69	HR de SUNLIGHT : 1,64 (AS15)	Tester le HR de l'essai SUNLIGHT
Durée des traitements post-progression	2 mois	Non pris en compte (=0 mois) (AS16) 5 mois (AS17)	Tester l'impact de la durée des traitements post-progression sur les résultats
Evénements indésirables	LONSURF + bévacizumab et LONSURF en monothérapie : EI de grades ≥ 3 survenus à une fréquence ≥ 5 dans au moins un des bras	Prise ne compte de la récurrence pour les EI du bras LONSURF + bévacizumab et LONSURF en monothérapie (AS18)	Tester l'impact des EI

	Pas de prise en compte de la récurrence STIVARGA : avis NICE 866	Non prise en compte des EI (AS19)	
Méta-analyse	Modèle à effet aléatoire	Modèle à effet fixe (AS20)	Tester l'impact de ce choix

Paramètres d'utilité

Désutilité ajustée à l'âge	Oui	Non (AS21)	Tester l'impact de cette hypothèse
Désutilité des EI	Prise en compte	Non prise en compte (AS22)	Tester l'impact de cette hypothèse
Données d'utilité	Essai SUNLIGHT	Essai CORRECT (AS22a)	Tester une autre source de données d'utilité
		Utilité SSP : Essai SUNLIGHT (0,892) Utilité « post-progression » : Décrément d'utilité issu de CORRECT (-0,14) appliqué à l'utilité de la SSP de SUNLIGHT (0,892) = 0,752 (AS22b)	Tester le faible impact de l'utilité « post progression » sur les résultats

Paramètres de coût

Coût d'acquisition de LONSURF	Prix BdM_IT	3 hypothèses de prix à la baisse avec analyse probabiliste : -15% (analyse de scénario) -25% (analyse de scénario) -35% (analyse de scénario)	Hypothèse de SERVIER répondant aux recommandations de la HAS
Valorisation GHM administration IV	Tarifs 2023	ENC 2019 (AS23)	Tester l'impact du choix de la source pour la valorisation
Coût des EI	Pris en compte	Non pris en compte (AS24)	Tester l'impact des coûts des EI sur le résultat
Coût de fin de vie	Pris en compte	Non pris en compte (AS25)	Tester l'impact des coûts de fin de vie
Prise en charge de bévacicumab / coût réel, prise en compte des remises	Assurance Maladie via la liste en sus (100%) et 0% de remise	Coût de prise en charge par l'assurance maladie diminué de 50% compte tenu de la proportion en liste en sus et du niveau de remise (AS26)	Tester l'hypothèse de prise en charge du coût de bévacicumab
		Intra-GHS (0%) (AS27)	
Posologie de bévacicumab en fonction du poids	Distribution du poids considérée : distribution log-normale centrée sur le	Distribution du poids considérée : distribution	Tester l'hypothèse de la distribution log-normale

	poids moyen de SUNLIGHT (74 kg)	des patients dans SUNLIGHT (AS27a)	
Gaspillage	Inclus	Non inclus (AS28)	Tester l'hypothèse de tenir compte du gaspillage

Tableau 43. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification

Population simulée

Age moyen	62	IC	61	63	Normale	Supérieur à 0
Proportion de femme	48%	IC	43,6%	52,4%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Surface corporelle	1,83	IC	1,81	1,85	Normale	Supérieur à 0
Poids	74	IC	73	75	Normale	Supérieur à 0

Paramètres de modélisation

HR – OS : LONSURF + bévacizumab	1,69	IC recalculé avec un standard error de 10%	1,27	2,33	Déterminé à postériori	
HR – OS : STIVARGA	1,01		0,73	1,45	Déterminé à postériori	
HR – PFS : LONSURF + bévacizumab	2,17		1,56	2,94	Déterminé à postériori	
HR – PFS : STIVARGA	1,05		0,74	1,60	Déterminé à postériori	
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur – LONSURF + béva	58,3%	IC recalculé avec un standard error de 10%	56,7%	69,5%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur – LONSURF en monothérapie	58,3%		56,7%	69,5%		
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur – STIVARGA	58,3%		56,7%	69,5%		
Répartition - Traitements ultérieurs post LONSURF + bévacizumab					Dirichlet	Permet de maintenir la somme des probabilités à 100%

Répartition - Traitements ultérieurs post LONSURF en monothérapie						
Répartition - Traitements ultérieurs post STIVARGA						

Paramètres de coûts

Coût administration IV	567 €	IC recalculé avec un standard error de 10%	456 €	678 €	Normale	Supérieur à 0
Consommation de ressources – SSP – Médecin généraliste	0,06	IC recalculé avec un standard error de 10%	0,05	0,07	Normale	Supérieur à 0
Consommation de ressources – SSP IV– Gastro-entérologie	0,06		0,05	0,07		
Consommation de ressources – SSP IV– Oncologie	0,5		0,4	0,6		
Consommation de ressources – SSP IV– Biologie	1		0,8	1,2		
Consommation de ressources – SSP IV – Tomodensitométrie	0,32		0,25	0,38		
Consommation de ressources – SSP IV – Echographie abdopelvienne	0,013		0,010	0,015		
Consommation de ressources – SSP IV – TEP Scan	0,025		0,020	0,030		
Consommation de ressources – SSP IV – Hospitalisation	1		0,8	1,2		
Consommation de ressources – SSP oral – Médecin généraliste	0,06		0,05	0,07		
Consommation de ressources – SSP	0,06		0,05	0,07		

oral – Gastro-entérologue			
Consommation de ressources – SSP oral – Oncologue	0,5	0,4	0,6
Consommation de ressources – SSP oral – Biologie	1	0,8	1,2
Consommation de ressources – SSP oral – Tomodensitométrie	0,32	0,25	0,38
Consommation de ressources – SSP oral – Echographie abdopelvienne	0,013	0,010	0,015
Consommation de ressources – SSP oral – TEP Scan	0,025	0,020	0,030
Consommation de ressources – SSP oral – Hospitalisation	1	0,8	1,2
Consommation de ressources – Progression – Médecin généraliste	0,06	0,05	0,07
Consommation de ressources – Progression – Gastro-entérologue	0,06	0,05	0,07
Consommation de ressources – Progression – Oncologue	0,5	0,4	0,6
Consommation de ressources – Progression – Biologie	1	0,8	1,2
Consommation de ressources – Progression – Tomodensitométrie	0,32	0,25	0,38
Consommation de ressources – Progression – Echographie abdominopelvienne	0,013	0,010	0,015
Consommation de ressources –	0,025	0,020	0,030

Progression – TEP Scan						
Consommation de ressources – Progression – Hospitalisation	1		0,8	1,2		
Coût – Médecin généraliste	35,46 €	IC recalculé avec un standard error de 10%	28,51 €	42,41 €	Normale	Supérieur à 0
Coût – Gastro-entérologue	88,74 €		71,35 €	106,13 €		
Coût – Oncologue	37,81 €		30,40 €	45,22 €		
Coût – Biologie	11,15 €		8,96 €	13,34 €		
Coût – Tomodensitométrie	25,27 €		20,32 €	30,22 €		
Coût – Echographie abdominopelvienne	143,10 €		115,05 €	171,15 €		
Coût – TEP Scan	89,54 €		71,99 €	107,09 €		
Coût – Hospitalisation	405,38 €		325,93 €	484,83 €		
Fréquence LONSURF + béva - Neutropénie	43,1%	IC	37,0%	49,3%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Fréquence LONSURF + béva - Thrombocytopénie	2,8%		1,2%	5,3%		
Fréquence LONSURF + béva – Anémie	6,1%		3,5%	9,4%		
Fréquence LONSURF + béva – Neutrophiles diminués	8,9%		5,7%	12,8%		
Fréquence LONSURF + béva – Asthénie	4,1%		2,0%	6,9%		
Fréquence LONSURF + béva – Hypertension	5,7%		3,2%	8,9%		
Fréquence LONSURF + béva – Leucopénie	1,6%		0,4%	3,5%		
Fréquence LONSURF + béva – Nausées	1,6%		0,4%	3,5%		

Fréquence LONSURF + béva – Diarrhée	0,8%		0,1%	2,3%		
Fréquence LONSURF + béva – Douleur abdomi- nale	2,0%		0,7%	4,1%		
Fréquence LONSURF + béva – Obstruction intes- tinale	2,8%		1,2%	5,3%		
Fréquence LONSURF + béva – Augmentation ALAT	2,8%		1,2%	5,3%		
Fréquence LONSURF + béva – Augmentation ASAT	2,4%		0,9%	4,7%		
Fréquence LONSURF + béva – Hyperbilirubiné- mie	1,6%		0,4%	3,5%		
Fréquence LONSURF + béva – Fatigue	1,2%		0,3%	2,9%		
Fréquence LONSURF + béva – Embolie pulmo- naire	0,8%		0,1%	2,3%		
Fréquence LONSURF mono - Neutropénie	32,1%	IC	26,4%	38,1%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Fréquence LONSURF + béva - Thrombocytopé- nie	1,2%		0,3%	2,9%		
Fréquence LONSURF mono – Anémie	11,0%		7,4%	15,2%		
Fréquence LONSURF mono – Neutrophiles dimi- nués	5,3%		2,9%	8,4%		
Fréquence LONSURF mono – Asthénié	4,1%		2,0%	6,9%		

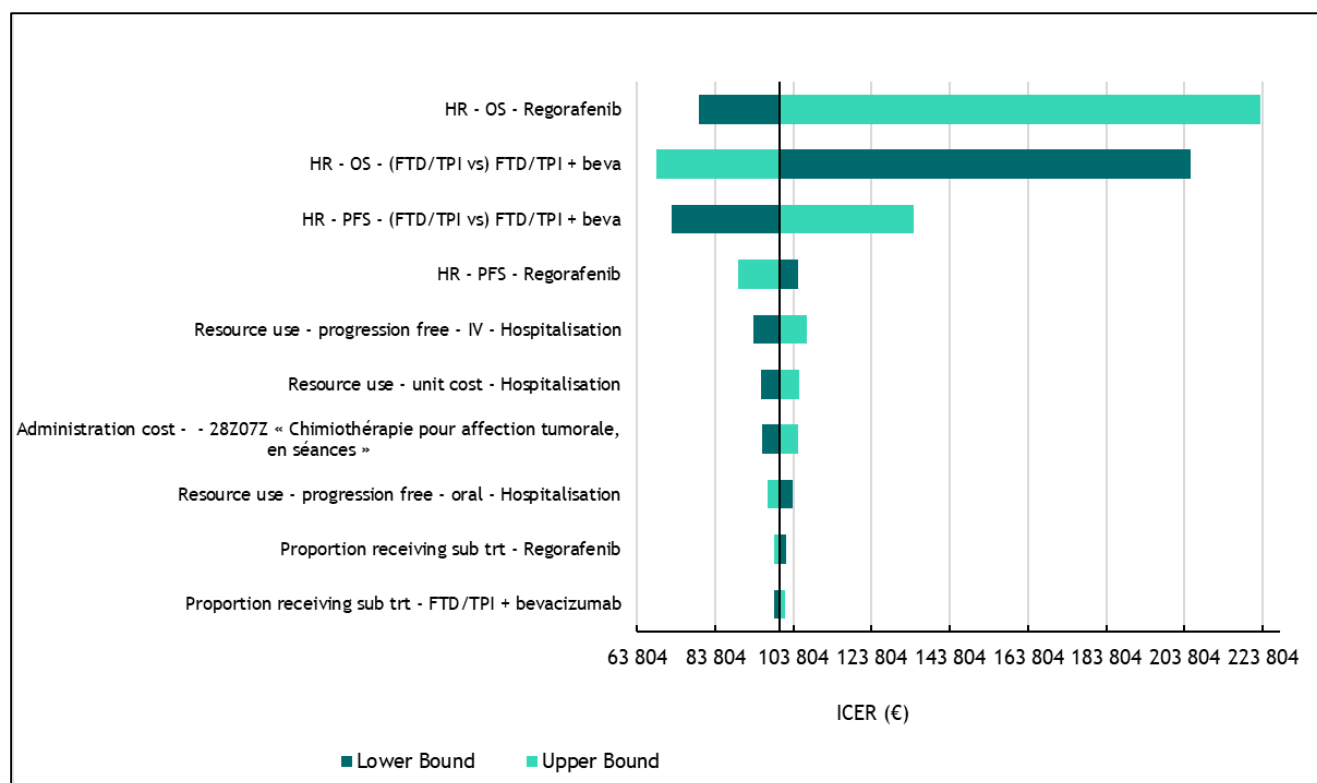
Fréquence LONSURF mono – Hypertension	1,2%		0,3%	2,9%		
Fréquence LONSURF mono – Leucopénie	2,8%		1,2%	5,3%		
Fréquence LONSURF mono – Nausées	1,6%		0,4%	3,5%		
Fréquence LONSURF mono – Diarrhée	2,4%		0,9%	4,7%		
Fréquence LONSURF mono – Douleur abdomi- nale	1,6%		0,4%	3,5%		
Fréquence LONSURF mono– Obstruction intesti- nale	1,6%		0,4%	3,5%		
Fréquence LONSURF mono – Augmentation ALAT	0,0%		0,0%	0,0%		
Fréquence LONSURF mono – Augmentation ASAT	1,2%		0,3%	2,9%		
Fréquence LONSURF mono– Hyperbilirubinémie	1,2%		0,3%	2,9%		
Fréquence LONSURF mono – Fatigue	3,7%		1,7%	6,3%		
Fréquence LONSURF mono– Embolie pulmo- naire	2,0%		0,7%	4,1%		
Fréquence STIVARGA - Thrombocytopénie	2,8%	IC	1,7%	4,2%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Fréquence STIVARGA - Ané- mie	2,2%		1,2%	3,5%		
Fréquence STIVARGA – Hy- pertension	8,0%		6,0%	10,2%		

Fréquence STIVARGA – Diarrhée	5,7%		4,0%	7,6%		
Fréquence STIVARGA – Hyperbilirubinémie	3,0%		1,8%	4,5%		
Fréquence STIVARGA – Fatigue	8,2%		6,2%	10,4%		
Coût des EI - Neutropénie	3 086,54 €	IC recalculé avec un standard error de 10%	2 481,59 €	3 691,49 €	Normale	Supérieur à 0
Coût des EI - Thrombocytopénie	2 960,62 €		2 380,35 €	3 540,89 €		
Coût des EI – Anémie	2 703,36 €		2 173,51 €	3 233,21 €		
Coût des EI – Neutrophiles diminués	3 086,54 €		2 481,59 €	3 691,49 €		
Coût des EI – Asthénie	1 193,34 €		959,45 €	1 427,23 €		
Coût des EI – Hypertension	2 416,41 €		1 942,80 €	2 890,02 €		
Coût des EI – Leucopénie	3 086,54 €		2 481,59 €	3 691,49 €		
Coût des EI – Nausées	959,50 €		771,44 €	1 147,56 €		
Coût des EI – Diarrhée	1 043,97 €		839,36 €	1 248,58 €		
Coût des EI – Douleur abdominale	1 054,63 €		847,93 €	1 261,33 €		
Coût des EI – Obstruction intestinale	1 353,07 €		1 087,87 €	1 618,27 €		
Coût des EI – Augmentation ALAT	1 349,25 €		1 084,80 €	1 613,70 €		
Coût des EI – Augmentation ASAT	1 349,25 €		1 084,80 €	1 613,70 €		
Coût des EI – Hyperbilirubinémie	1 750,86 €		1 407,70 €	2 094,02 €		
Coût des EI – Fatigue	1 193,34 €		959,45 €	1 427,23 €		
Coût des EI – Embolie pulmonaire	3 067,40 €		2 466,20 €	3 668,60 €		
Coût de fin de vie	6 297,64 €	IC recalculé avec un standard	5 063,33 €	7 531,95 €	Normale	Supérieur à 0

		error de 10%				
Paramètres d'utilité						
Utilité - Intercept	0,84	IC recalculé avec un standard error de 10%	0,68	1,01	Normale multivariée	Fait varier simultanément les coefficients du modèle de régression de l'utilité
Utilité – Survie sans progression	0,05		0,04	0,06		
Désutilité - Neutropénie	-0,08973	IC recalculé avec un standard error de 10%	-0,0729	-0,1081	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Désutilité - Thrombocytopénie	-0,08973		-0,0729	-0,1081		
Désutilité – Anémie	-0,0209		-0,0170	-0,0252		
Désutilité – Neutrophiles diminués	-0,08973		-0,0729	-0,1081		
Désutilité – Asthénie	-0,07346		-0,0597	-0,0885		
Désutilité – Hypertension	-0,025		-0,0203	-0,0301		
Désutilité – Leucopénie	-0,08973		-0,0729	-0,1081		
Désutilité – Nausées	-0,04802		-0,0390	-0,0579		
Désutilité – Diarrhée	-0,0468		-0,0381	-0,0564		
Désutilité – Douleur abdominale	-0,0468		-0,0381	-0,0564		
Désutilité – Obstruction intestinale	-0,0193		-0,0157	-0,0233		
Désutilité – Augmentation ALAT	-0,08973		-0,0729	-0,1081		
Désutilité – Augmentation ASAT	-0,08973		-0,0729	-0,1081		
Désutilité – Hyperbilirubinémie	-0,08973		-0,0729	-0,1081		
Désutilité – Fatigue	-0,07346		-0,0597	-0,0885		
Désutilité – Embolie pulmonaire	-0,186		-0,1509	-0,2238		
Durée - Neutropénie	11,8	IC recalculé avec un standard error de 10%	9,45	14,06	Normale	Supérieur à 0
Durée - Thrombocytopénie	34,6		27,84	41,41		
Durée – Anémie	118,8		95,52	142,08		

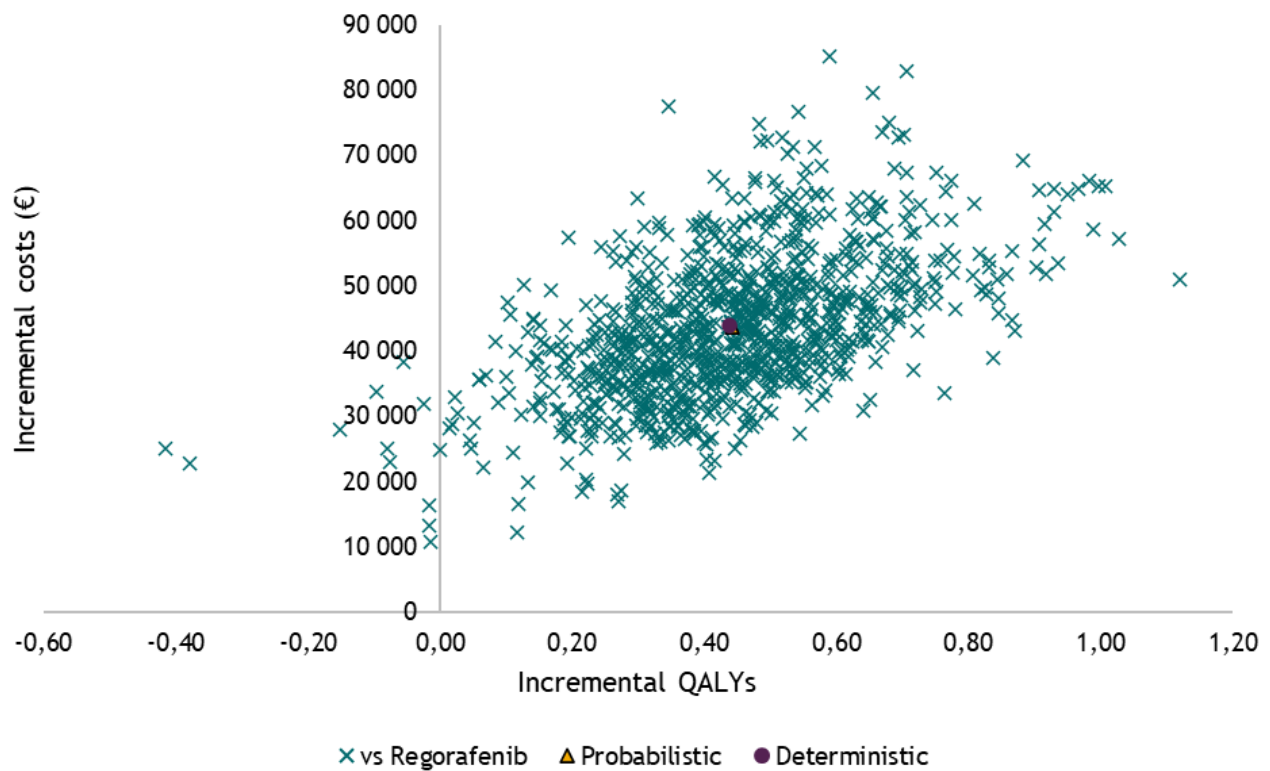
Durée – Neutrophiles diminués	14,6	11,75	17,47
Durée – Asthénie	27,6	22,19	33,01
Durée – Hypertension	21,1	16,98	25,27
Durée – Leucopénie	20,8	16,73	24,89
Durée – Nausées	28,1	22,59	33,61
Durée – Diarrhée	31,9	25,61	38,10
Durée – Douleur abdominale	15,6	12,54	18,66
Durée – Obstruction intestinale	9,2	7,38	10,98
Durée – Augmentation ALAT	26,7	21,44	31,89
Durée – Augmentation ASAT	14,0	11,26	16,74
Durée – Hyperbilirubinémie	39,0	31,36	46,64
Durée – Fatigue	6,3	5,03	7,47
Durée – Embolie pulmonaire	70,7	56,82	84,52

Figure 17. Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024



Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 18. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – LONSURF + bevacizumab versus STIVARGA - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024



5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Population d'analyse et population cible

La population concernée par cette analyse d'impact budgétaire correspond à la population de l'extension d'indication de LONSURF en association au bévacicumab pour laquelle une demande de remboursement a été formulée auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS.

Il s'agit de la population de patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR. Cette population correspond aux patients inclus dans l'essai clinique SUNLIGHT. Elle est superposable à la population d'analyse du modèle d'analyse coût-résultat.

Selon le Panorama des cancers en France (INCa, 2023(20)), le nombre de cas incidents présentant un cancer colorectal est estimé à 47 582 patients en 2023.

La proportion de patients métastatiques dès le diagnostic ou devenant métastatiques par la suite est estimée entre 40% et 60% (métastases synchrones dans 25% des cas) (TNCD, 2023(21)) soit entre 19 033 et 28 550 patients par an.

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, il a été estimé qu'une chimiothérapie de première ligne est débutée chez 65,5% des patients présentant un cancer colorectal métastatique (Mas et al., 2021(22)), ce qui représente 12 467 à 18 700 patients par an. Parmi les patients traités par une chimiothérapie, 33% reçoivent au moins trois lignes de traitement (Mas et al., 2021(22)). Ainsi, 4 115 à 6 171 patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique reçoivent un traitement de troisième ligne par an.

Par conséquent, la population cible de LONSURF (trifluridine/tipiracil), en association au bévacicumab, peut être estimée entre 4 115 et 6 171 patients par an.

Pour le modèle d'impact budgétaire, la population considérée correspond à la moyenne de l'intervalle estimée, soit 5 100 patients.

Population rejointe

Tableau 44. Population rejointe incidente de LONSURF + bévacicumab chaque année sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Population rejointe incidente	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
LONSURF + bévacicumab					

5.1.2. Option comparée

Deux scénarios sont comparés pour estimer l'impact budgétaire de LONSURF + bévacicumab :

- Le scénario « sans LONSURF + bévacicumab » correspond à la prise en charge actuelle, avant la mise à disposition de LONSURF + bévacicumab.
- Le scénario « avec LONSURF + bévacicumab » correspond à la prise en charge attendue lorsque LONSURF + bévacicumab sera disponible dans le cadre de sa prise en charge de droit commun.

5.1.3. Estimation des parts de marché

Tableau 45. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans LONSURF + bévacicumab » - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Scénario « sans LONSURF + bévacicumab »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
LONSURF + bévacicumab	0%	0%	0%	0%	0%
LONSURF en monothérapie	76%	76%	76%	76%	76%
STIVARGA	24%	24%	24%	24%	24%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 46. Distribution des parts de marché dans le scénario « avec LONSURF + bévacicumab » - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Scénario « avec LONSURF + bévacicumab »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
LONSURF + bévacicumab	■	■	■	■	■
LONSURF en monothérapie	■	■	■	■	■
STIVARGA	■	■	■	■	■
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

5.1.4. Mesure et valorisation des coûts

Les postes de coûts directs médicaux pris en compte dans l'analyse sont les suivants :

- Coûts d'acquisition et coûts d'administration des traitements en pré-progression :
 - LONSURF + bévacicumab ;
 - LONSURF en monothérapie ;
 - STIVARGA.
- Coût de suivi de la pathologie
- Coût des EI
- Coût des traitements ultérieurs

— Coût de fin de vie

Les postes de coûts directs non médicaux pris en compte dans l'analyse sont les coûts de transports sanitaires liés aux actes médicaux.

Tableau 47. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts pris en compte dans le modèle (présentés par cycle ou par mois) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Ressource	Volume/fréquence	Coût pris en compte dans le modèle		Sources
Coût d'acquisition				
LONSURF + bévacizumab	LONSURF : 35 mg/m2/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux Jours 1 à 5 puis aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement Bévacizumab : 5 mg/kg toutes les deux semaines	Coût mensuel : LONSURF : ████████ € Bévacizumab : 2 x 431,97 € = 863,93 € Total : ████████ €		Posologie : RCP Valorisation : BdM_IT
LONSURF en monothérapie	LONSURF : 35 mg/m2/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux Jours 1 à 5 puis aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement	Coût mensuel : ████████ €		Posologie : RCP Valorisation : BdM_IT
STIVARGA	160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant trois semaines	Coût mensuel : 2 384,18 €		Posologie : RCP Valorisation : BdM_IT
Traitements ultérieurs	En fonction du traitement (cf. 2.6.5)	Coût unique : LONSURF + bévacizumab : ████████ € LONSURF en monothérapie : ████████ € STIVARGA : 3 391,02 €		Traitements : données SUNLIGHT poolées Posologie : RCP Valorisation : BdM_IT
Coût d'administration				
Coût d'administration IV	En fonction du traitement	567,27 € par administration		Tarif 2023 ScanSanté
Coûts de suivi				
Coût de la prise en charge en ambulatoire		41,89 €	Coût total par cycle : 447,27 €	Avis BRAFTOVI Améli.fr ScanSanté, Tarifs 2023
Hospitalisation		405,38 €		
Coût de prise en charge des EI (coûts uniques par EI)				
Neutropénie	LONSURF + bévacizumab : 43,1% LONSURF en monothérapie : 32,1%	3 086,54 €		Fréquence :

Thrombocytopénie	LONSURF + bévacizumab : 2,8% LONSURF en monothérapie : 1,2% STIVARGA : 2,8%	2 960,62 €	LONSURF + bévacizumab et LONSURF en monothérapie : SUNLIGHT STIVARGA : Avis NICE TA 866 Coût : Tarifs 2023, ScanSanté
Anémie	LONSURF + bévacizumab : 6,1% LONSURF en monothérapie : 11,0% STIVARGA : 2,20%	2 703,36 €	
Neutrophiles diminués	LONSURF + bévacizumab : 8,9% LONSURF en monothérapie : 5,3%	3 086,54 €	
Asthénie	LONSURF + bévacizumab : 4,1% LONSURF en monothérapie : 4,1	1 193,34 €	
Hypertension	LONSURF + bévacizumab : 5,7% LONSURF en monothérapie : 1,2% STIVARGA : 8,00%	2 416,41 €	
Leucopénie	LONSURF + bévacizumab : 1,6% LONSURF en monothérapie : 2,8%	3 086,54 €	
Nausée	LONSURF + bévacizumab : 1,6% LONSURF en monothérapie : 1,6%	959,50 €	
Diarrhée	LONSURF + bévacizumab : 0,8% LONSURF en monothérapie : 2,4% STIVARGA : 5,70%	1 043,97 €	
Douleur abdominale	LONSURF + bévacizumab : 2,0% LONSURF en monothérapie : 1,6%	1 054,63 €	
Obstruction intestinale	LONSURF + bévacizumab : 2,8% LONSURF en monothérapie : 1,6%	1 353,07 €	
Augmentation ALAT	LONSURF + bévacizumab : 2,8% LONSURF en monothérapie : 0%	1 349,25 €	
Augmentation ASAT	LONSURF + bévacizumab : 2,4% LONSURF en monothérapie : 1,2%	1 349,25 €	
Hyperbilirubinémie	LONSURF + bévacizumab : 1,6% LONSURF en monothérapie : 1,2% STIVARGA : 3,0%	1 750,86 €	
Fatigue	LONSURF + bévacizumab : 1,2% LONSURF en monothérapie : 3,7% STIVARGA : 8,20%	1 193,34 €	
Embolie pulmonaire	LONSURF + bévacizumab : 0,8% LONSURF en monothérapie : 2,0%	3 067,40 €	
Autres coûts			
Coût de transport	A chaque hospitalisation	139,80 €	Commission des Affaires Sociales

5.2. Présentation des résultats et exploration de l’incertitude

5.2.1. Résultats de l’analyse d’impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 48. Effectifs des nouveaux patients, par traitement et par année (effectifs en début d’année) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – juin 2024

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Population cible	5 100	5 100	5 100	5 100	5 100	25 500
Population rejointe – Scénario « sans LONSURF + bévacicumab »						
LONSURF + bévacicumab	0	0	0	0	0	0
LONSURF en monothérapie	3 876	3 876	3 876	3 876	3 876	19 380
STIVARGA	1 224	1 224	1 224	1 224	1 224	6 120
Population rejointe – Scénario « avec LONSURF + bévacicumab »						
LONSURF + bévacicumab						
LONSURF en monothérapie						
STIVARGA						

Tableau 49. Effectifs des populations rejointes prévalentes, par traitement et par année (effectif en patients-année) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – juin 2024

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Population rejointe – Scénario « sans LONSURF + bévacicumab »						
LONSURF + bévacicumab	0	0	0	0	0	0
LONSURF en monothérapie	1 185	1 228	1 236	1 239	1 241	6 129
STIVARGA	387	403	407	408	409	2 014
Population rejointe – Scénario « avec LONSURF + bévacicumab »						
LONSURF + bévacicumab						
LONSURF en monothérapie						
STIVARGA						

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 50. Coût par an et par patient en fonction du traitement – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – juin 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
LONSURF + bévacicumab						

Années		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coût par an par patient total		55 806 €	16 206 €	7 941 €	4 669 €	3 049 €	87 672 €
Coût d'acquisition	Total						
	LONSURF						
	Bévacizumab	5 848 €	1 345 €	663 €	412 €	287 €	8 555 €
Coût d'administration		7 680 €	1 766 €	871 €	541 €	377 €	11 235 €
Coût des EI		2 315 €	0 €	0 €	0 €	0 €	2 315 €
Coût suivi/prise en charge	Total						
	Survie sans progression	11 845 €	2 809 €	1 381 €	857 €	596 €	17 489 €
	Progression						
Coût des traitements ultérieurs		2 671 €	358 €	109 €	49 €	27 €	3 214 €
Coût de fin de vie		3 291 €	1 578 €	639 €	308 €	167 €	5 984 €
LONSURF en monothérapie							
Coût par an par patient total		34 795 €	5 300 €	1 551 €	588 €	261 €	42 495 €
Coût d'acquisition							
Coût d'administration		0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût des EI		1 877 €	0 €	0 €	0 €	0 €	1 877 €
Coût suivi/prise en charge	Total						
	Survie sans progression	7 250 €	255 €	52 €	18 €	8 €	7 583 €
	Progression						
Coût des traitements ultérieurs		3 200 €	73 €	9 €	2 €	1 €	3 285 €
Coût de fin de vie		4 499 €	1 289 €	323 €	106 €	42 €	6 259 €
STIVARGA							
Coût par an par patient total		34 310 €	5 477 €	1 619 €	620 €	278 €	42 305 €
Coût d'acquisition		10 907 €	395 €	89 €	33 €	16 €	11 439 €
Coût d'administration		0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût des EI		546 €	0 €	0 €	0 €	0 €	546 €
Coût suivi/prise en charge	Total	15 096 €	3 696 €	1 190 €	475 €	218 €	20 675 €
	Survie sans progression	7 490 €	314 €	69 €	25 €	12 €	7 910 €
	Progression	7 606 €	3 382 €	1 120 €	450 €	207 €	12 765 €
Coût des traitements ultérieurs		3 285 €	88 €	12 €	3 €	1 €	3 389 €
Coût de fin de vie		4 477 €	1 299 €	329 €	109 €	43 €	6 257 €

Impact budgétaire

Tableau 51. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de LONSURF + bévacicumab – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB total	39 648 530 € (22,42%)*	77 374 231 € (37,91%)*	103 689 532 € (48,89%)*	126 886 945 € (58,98%)*	141 000 871 € (65,13%)*	488 600 109 € (47,68%)*
IB lié aux coûts d'acquisition						
LONSURF						
bévacicumab	11 035 684 €	18 345 110 €	22 185 553 €	25 935 129 €	27 462 212 €	104 963 687 €
IB lié aux coûts d'administration	14 492 352 €	24 091 283 €	29 134 654 €	34 058 697 €	36 064 102 €	137 841 089 €
IB lié aux coûts des événements indésirables	825 812 €	1 182 920 €	1 294 517 €	1 450 751 €	1 450 751 €	6 204 752 €
IB lié aux coûts de suivi/prise en charge						
IB lié aux traitements ultérieurs	-997 366 €	-891 204 €	-605 037 €	-550 987 €	-336 081 €	-3 380 675 €
IB lié aux coûts de fin de vie	-2 279 488 €	-2 719 406 €	-2 195 420 €	-1 913 473 €	-1 327 145 €	-10 434 931 €

*% de variation du poste de coût/dépense par rapport au scénario sans LONSURF + bévacicumab

5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Analyses en scénario

Tableau 52. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

	Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : 488 600 109 €					
AS 1	Caractéristiques de la population simulée	SUNLIGHT : — Poids : 61,69 kg — Surface corporelle : 2,83 m2	Poids : 70 kg	488 615 729 €	0,003%
AS2			Surface corporelle : 1,7 m2	488 613 742 €	0,003%
AS3	Extrapolation SSP	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Gamma Généralisée Tous les autres traitements : utilisation du HR (NMA) appliqué à la courbe extrapolée de	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Log-normale	428 560 491 €	-12,29%

		LONSURF en monothérapie			
AS4	Extrapolation SG	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Log-normal	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Gamma-Généralisée	489 112 889 €	0,10%
AS5		Tous les autres traitements : utilisation du HR (NMA) appliqué à la courbe extrapolée de LONSURF en monothérapie	LONSURF en monothérapie : extrapolation fonction Log-logistique	491 710 660 €	0,64%
AS6	Extrapolation Durée de traitement	Pour tous les traitements : équivalence aux courbes de survie sans progression	LONSURF en monothérapie : Extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT Autres traitements : HR des survies sans progressions (NMA) appliqués à la courbe LONSURF en monothérapie	457 088 009 €	-6,45%
AS7			LONSURF en monothérapie : extrapolation loi Gamma généralisée des données de durée de traitement de SUNLIGHT LONSURF + bévacizumab : extrapolation loi Weibull des données de durée de traitement (TOT) SUNLIGHT STIVARGA : application du HR des survies sans progression (NMA) à la courbe LONSURF en monothérapie (TOT)	380 409 883 €	-22,14%
AS8	HR LONSURF monothérapie versus LONSURF + bévacizumab	HR de la NMA : 1,69	HR de SUNLIGHT : 1,64	481 526 149 €	-1,45%
AS9	Durée des traitements post-progression	2 mois	Non pris en compte (=0 mois)	491 975 377 €	0,69%
AS10			5 mois	483 537 207 €	-1,04%

AS11	Evènements indésirables	LONSURF + bévacizumab et LONSURF en monothérapie : EI de grades 3/4 survenus à une fréquence ≥ 5 dans au moins un des bras	Prise ne compte de la récurrence pour les EI du bras LONSURF + bévacizumab et LONSURF en monothérapie	510 688 080 €	4,52%
AS12		Pas de prise en compte de la récurrence STIVARGA : avis NICE 866	Non prise en compte des EI	482 395 357 €	-1,27%
AS13	Coût de fin de vie	Pris en compte	Non pris en compte	499 035 041 €	2,14%
AS14	Coût de bévacizumab	100%	50%	436 179 592 €	-10,73%
AS15			0%	383 759 074 €	-21,46%
AS16	Poids des patients pour bévacizumab		Essai SUNLIGHT distribué selon une loi log-normale centrée sur 74kg	Pas de distribution selon une loi, tous les patients ont un poids de 74 kg (	481 624 677 € - 1,43%
AS17	Gaspillage		Inclus	Non inclus	474 134 431 € - 2,96%

Analyses en scénario sur les parts de marché

Tableau 53. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Scénario « avec LONSURF + bévacizumab »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence							
LONSURF + bévacizumab	■	■	■	■	■		
LONSURF en monothérapie	■	■	■	■	■		
STIVARGA	■	■	■	■	■		
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	488 600 109 €	NA
Analyse en scénario 1							
LONSURF + bévacizumab	■	■	■	■	■		
LONSURF en monothérapie	■	■	■	■	■		
STIVARGA	■	■	■	■	■		

TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	446 888 557 €	-8,54%
Analyse en scénario 2 :							
LONSURF + bétavacizumab	■	■	■	■	■		
LONSURF en monothérapie	■	■	■	■	■		
STIVARGA	■	■	■	■	■		
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	530 311 662 €	8,54%

Analyses en scénario sur le prix de LONSURF

Tableau 54. Résultats des analyses de scénario sur le prix de LONSURF – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

	Conditionnement	Prix LONSURF (PPTC) + honoraires considéré dans le modèle	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	15mg, 20 cp	■ €	488 600 109 €	NA
	15 mg, 60 cp	■ €		
	20 mg, 20 cp	■ €		
	20 mg, 60 cp	■ €		
Analyse de scénario -15%	15mg, 20 cp	■ €	467 725 866 €	-4,27%
	15 mg, 60 cp	■ €		
	20 mg, 20 cp	■ €		
	20 mg, 60 cp	■ €		
Analyse de scénario -25%	15mg, 20 cp	■ €	453 809 704 €	-7,12%
	15 mg, 60 cp	■ €		
	20 mg, 20 cp	■ €		
	20 mg, 60 cp	■ €		
Analyse de scénario -35%	15mg, 20 cp	■ €	439 893 541 €	-9,97%
	15 mg, 60 cp	■ €		
	20 mg, 20 cp	■ €		
	20 mg, 60 cp	■ €		

Analyses déterministes

Tableau 55. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024

Paramètres	Valeur de référence	Analyses	détermi-	Impact budgétaire		% variation	
		nistes					
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Variation associée à la borne basse	Variation as-sociée à la borne haute
Analyse principale : IB = 488 600 109 €							
HR – PFS – LONSURF + bévacizumab (vs LONSURF en monothérapie)	2,17	1,56	2,94	351 871 106 €	650 152 923 €	-27,98%	33,06%
HR – OS – LONSURF + bévacicumab (vs LONSURF en monothérapie)	1,69	1,27	2,33	428 130 555 €	558 298 603 €	-12,38%	14,26%
Consommation de ressources – SSP IV – Hospitalisation	1	0,8	1,2	450 595 912 €	526 604 307 €	-7,78%	7,78%
Coût administration IV	567 €	456 €	678 €	461 613 656 €	515 586 563 €	-5,52%	5,52%
Coût – Hospitalisation	405 €	326 €	485 €	468 305 818 €	508 894 401 €	-4,15%	4,15%
Consommation de ressources – SSP oral – Hospitalisation	1	0,8	1,2	507 438 006 €	469 762 213 €	3,86%	-3,86%
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur – LONSURF en monothérapie	58,3%	46,7%	69,5%	497 810 960 €	479 744 773 €	1,89%	-1,81%
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur – LONSURF + bévacizumab	58,3%	46,7%	69,5%	480 062 722 €	496 807 977 €	-1,75%	1,68%
Fréquence EI – Neutropénie – LONSURF + bévacizumab	43,1%	37,0%	49,3%	485 923 292 €	491 323 511 €	-0,55%	0,56%
Fréquence EI – Neutropénie – LONSURF en monothérapie	32,1%	26,4%	38,1%	491 085 245 €	485 994 423 €	0,51%	-0,53%

Figure 19. Diagramme en tornade– source : rapport technique de l’industriel après échange technique – juin 2024

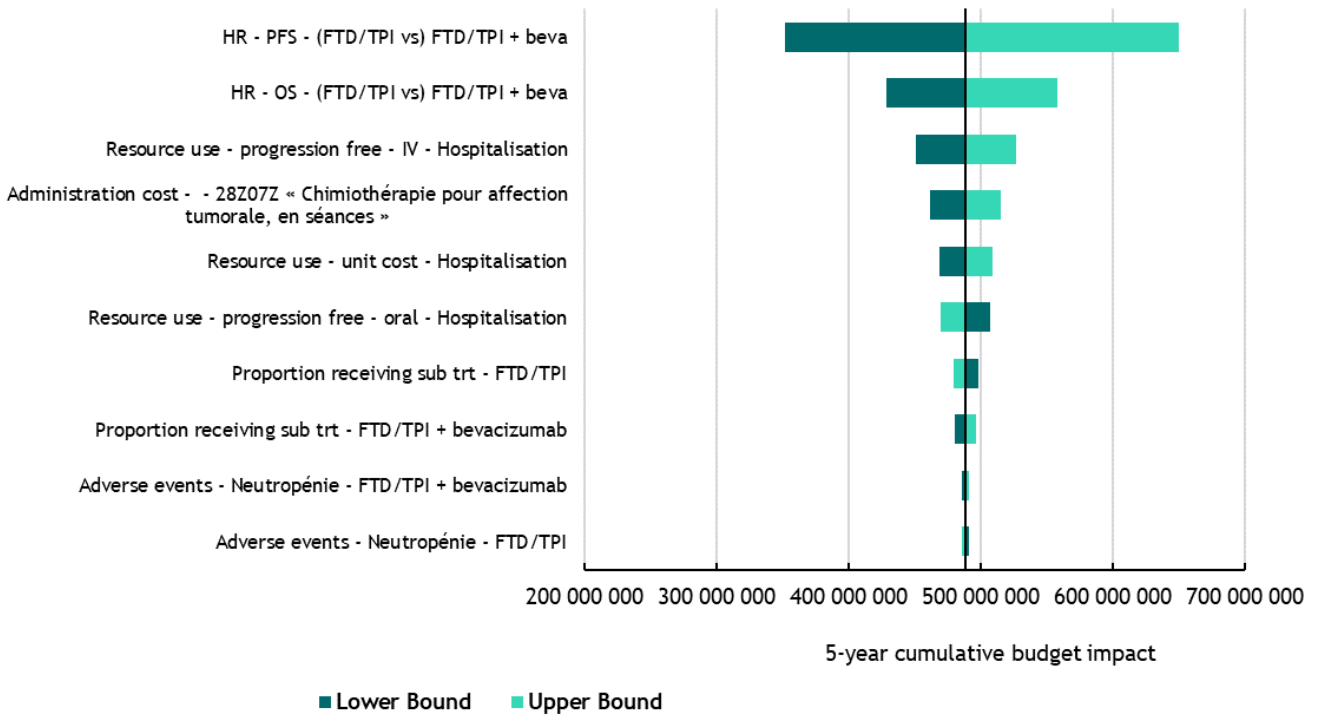


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	102
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	103

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 29/03/2024, actualisé le 06/06/2024) ;
- rapport technique de l'analyse de l'efficacité « LONSURF 156,14 MG ET 208,19 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ_Rapport_technique_modele_efficiency_ET » (dépôt le 29/03/2024, actualisé le 06/06/2024) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel « LONSURF 156,14 MG ET 208,19 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ_Modele_efficiency_ET » (dépôt le 29/03/2024, actualisé le 06/06/2024) ;
- rapport technique de l'impact budgétaire « LONSURF 156,14 MG ET 208,19 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ_Rapport_technique_AIB_ET » (dépôt le 29/03/2024, actualisé le 06/06/2024) ;
- version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel « 20240326_M469_LONSURF_Vyoo Agency_BIM_VF(CEESP_TY_06) » (dépôt le 29/03/2024) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 22/05/2024 et reçues le 06/06/2024 ;
- observations

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques (efficacité et impact budgétaire).

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 le 06/06/2024 et ses observations lors de la phase contradictoire le 02/10/2024.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour à la suite de l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

GENERALITES

1. Dans le rapport technique de l'analyse de l'efficience, pouvez-vous compléter les figures présentant des courbes de Kaplan Meier (figure 7 et figure 9) des nombres de patients à risque aux différentes dates de point ?
2. Concernant les annexes partagées :
 - a. **Pouvez-vous nous confirmer que l'annexe 4 « CSR 04a-15-tables-figures » du rapport technique de l'analyse de l'efficience est bien la version du clinical study report (CSR) de l'essai SUNLIGHT la plus récente et la plus exhaustive disponible ? Si non, pouvez-vous nous partager la dernière version du CSR disponible ?**

- b. Pouvez-vous nous partager le plan d'analyse statistique de l'essai clinique SUNLIGHT ?**
 - 3. Concernant le « comité scientifique » de l'analyse économique soumise à la HAS :
 - a. Pouvez-vous nous partager les supports de présentation partagés aux experts dans le cadre de la réunion de « kick-off - Board accès au remboursement », ainsi que la formulation des questions adressées ?
 - b. Pouvez-vous nous partager un compte rendu détaillé reportant les avis des différents experts sollicités ?
-

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

- 4. **Pouvez-vous présenter les seuils de significativité des tests d'interaction des analyses en sous-groupes définis à priori, et discuter leur résultat ? Sauf erreur de notre part, ces éléments n'ont pas été versés au dossier.**
- 5. **Au regard des résultats des tests d'interaction, pouvez-vous discuter de la pertinence et de la faisabilité d'analyses en sous-populations :**
 - a. en fonction d'un traitement antérieur par bévacicumab (oui ; non) ;
 - b. en fonction du score ECOG (0 ; ≥ 1) ;
 - c. en fonction du nombre de localisations présentant des métastases (1-2 ; ≥ 3).
- 6. Pouvez-vous discuter de la cohérence entre l'indication demandée au remboursement et les patients inclus dans l'essai clinique SUNLIGHT, notamment en termes de lignes de traitement antérieures ?
- 7. Concernant l'inclusion de patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur par bévacicumab dans l'essai SUNLIGHT :
 - a. **Pouvez-vous justifier l'inclusion de ces patients dans un essai clinique visant à démontrer la supériorité de l'association LONSURF + bévacicumab par rapport à LONSURF en monothérapie ?**
 - b. **Pouvez-vous justifier le choix d'avoir « exclu » l'analyse en sous-populations « No prior bevacizumab » du modèle d'efficacité ? Le cas échéant, au regard des résultats des tests d'interaction pour cette population, pouvez-vous réintégrer cette analyse en sous-populations et en présenter les résultats (cf. question 4 et 5) ?**

Comparateurs

- 8. **Il est attendu que les comparateurs (à minima, STIVARGA et LONSURF en monothérapie) soient pris en compte de manière indépendante dans l'analyse de l'efficacité.**

9. Pouvez-vous préciser le recueil des avis des experts quant à la sélection des comparateurs pour l'analyse économique ? Sauf erreur de notre part, la sélection des comparateurs telle que présentée dans l'annexe 2 correspond à celle des comparateurs cliniquement pertinents et non de ceux pertinents d'un point de vue économique.
10. Pouvez-vous clarifier la stratégie thérapeutique actuelle, telle que recommandée et observée en pratique courante ? Pouvez-vous commenter les avis d'experts retranscrits dans le CR à ce sujet et discuter de leur prise en compte dans l'élaboration de l'analyse de l'efficience (cf. annexe 2 du rapport technique de l'analyse de l'efficience « Ne pas décrire les médicaments utilisés dans la stratégie thérapeutique en fonction du nombre de lignes mais plutôt le protocole de chimiothérapie de première ligne puis ceux utilisés en échec de ce protocole [...]. La notion de « lignes » n'existe plus en pratique clinique ») ?
11. Pouvez-vous préciser le positionnement de LONSURF en association avec le bévacicumab dans la stratégie thérapeutique ? Le cas échéant, pouvez-vous envisager l'inclusion de certains comparateurs (notamment les associations anti-EGFR + FOLFOX ou FOLFIRI ou anti-VEGF + FOLFOX ou FOLFIRI) ?
12. Pouvez-vous nous indiquer les nombres de patients de l'essai SUNLIGHT présentant les mutations BRAF V600E et dMMR/MSI-H ?
13. Concernant la méta-analyse en réseau (MAR) :
- Pouvez-vous décrire et interpréter l'homogénéité des études incluses dans la MAR ? Pouvez-vous discuter l'impact des aspects relevant de l'hétérogénéité des études sur les résultats de l'analyse économique ? Le cas échéant, pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario sur la MAR et sur le modèle économique proposé ?
 - Pouvez-vous discuter des différences observées entre les études en termes de traitements antérieurs par bévacicumab ainsi que de mutations KRAS/NRAS ?
 - Pouvez-vous expliquer, et synthétiser les tests décrivant la robustesse de la MAR (e.g. le test de l'hypothèse de transitivité) ?
 - Pouvez-vous préciser quels sont les traitements inclus dans le bras best supportive care (BSC) et présenter les résultats associés à ce bras de traitement ?
 - Afin de favoriser une homogénéité entre les sources de données d'efficacité intégrées dans le modèle, pouvez-vous considérer les HR issus de la NMA pour l'ensemble des interventions ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

14. Pouvez-vous justifier pourquoi les informations concernant le nombre de protocoles antérieurs au stade métastatique ainsi que les traitements antérieurs reçus ne sont pas disponibles pour l'étude PROMETCO ?
15. Pouvez-vous discuter des différences observées en termes d'âge des patients entre l'étude PROMETCO et l'essai clinique SUNLIGHT, et notamment de leur potentiel impact sur les variations de qualité de vie observées ? Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité considérant l'âge des patients de l'étude PROMETCO au début de la simulation ?
16. Pouvez-vous renseigner le poids des patients des différentes études présentées dans le tableau 10 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité ?
17. Pouvez-vous présenter la répartition des patients inclus dans l'essai clinique SUNLIGHT en fonction de leur poids dans le tableau 30 du rapport technique de l'analyse de référence, et discuter des éventuelles différences observées ?

Extrapolation des données cliniques

18. L'annexe 1 décrivant la méta-analyse en réseau (MAR) conduite par l'industriel précise que l'analyse de la MAR se fonde sur des HRs issus de la littérature et suppose la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels. Étant donné que les HRs entre les traitements inclus (i.e. LONSURF en monothérapie et STIVARGA) peuvent varier au cours du temps, cette hypothèse pourrait sur ou sous-estimer les effets des différents traitements et rendre les extrapolations de la survie très incertaines. Pouvez-vous :
 - a. discuter davantage l'impact de cette hypothèse sur les résultats de l'analyse ;
 - b. évaluer la faisabilité d'une hypothèse alternative dans l'analyse de l'efficacité ;
 - c. le cas échéant, réaliser des analyses de sensibilité en scénario selon l'hypothèse retenue en analyse de référence ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

19. Concernant les scores d'utilité estimés à partir des questionnaires EQ-5D-5L collectés lors de l'essai SUNLIGHT, pouvez-vous discuter de l'incertitude associée au phénomène d'attrition entre l'état pré-progression et post-progression, et de son impact sur l'estimation du score d'utilité associé à l'état post-progression (e.g. plausibilité clinique) ?
20. Pouvez-vous documenter la manière dont les désutilités liées à l'âge ont été estimées dans l'article de Szende et al. ? Pouvez-vous justifier le recours à la méthode utilisée par Szende et al. parmi les alternatives possibles et existantes dans la littérature ?

21. Pouvez-vous réaliser un mapping des utilités obtenues via le questionnaire EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-3L et le présenter en analyse de sensibilité ?
- 22. Si disponibles, pouvez-vous présenter les scores d'utilité estimée à partir des questionnaires EQ-5D-5L collectés dans l'étude PROMETCO, ainsi que le protocole associé, et réaliser une analyse de sensibilité considérant ces données ?**
23. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité intégrant les données d'utilité estimées via le mapping de van Hout et al (2012) (conversion des données EQ-5D-5L en données EQ-5D-3L, valorisées selon la matrice de pondération des préférences françaises) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Pouvez-vous présenter la distribution des patients de l'essai clinique SUNLIGHT en fonction de leur poids (cf. tableau 30 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité) ?
- 25. Des dosages du bévacizumab en association avec LONSURF supérieurs à ceux préconisés dans le RCP (5 mg/kg) ont-ils été observés dans le cadre de l'étude PROMETCO ou dans le cadre de l'essai clinique SUNLIGHT ? Le cas échéant, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité associée considérant cette posologie ?**
- Explication : le bévacizumab en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique est recommandé à une dose de 5 à 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 7,5 à 15 mg/kg toutes les trois semaines.*
26. Pouvez-vous apprécier la pertinence des lignes de traitement modélisées, en particulier l'hypothèse selon laquelle les patients traités initialement par LONSURF en association au bévacizumab ne peuvent recevoir de nouveau LONSURF dans les lignes ultérieures, et ce dans un contexte où la population ITT retenue comprend des patients ayant pu bénéficier d'un traitement par bévacizumab au préalable ?
27. La construction des lignes de traitements a-t-elle été discutée avec des experts dans le contexte français (le présent dossier ne fait pas écho de « comité scientifique » interrogeant la structure du modèle, les données d'efficacité de qualité de vie ou de tolérance utilisées ainsi que les hypothèses retenues) ?
28. Pouvez-vous justifier la composition des lignes ultérieures modélisées au regard de la sélection des comparateurs retenues en analyse de référence ?
- Explication : l'absence de certaines interventions des comparateurs de l'analyse et leur prise en compte parmi les traitements ultérieurs interrogent.*
29. Pouvez-vous discuter et interpréter les résultats des analyses de sensibilité 16 et 17 de l'analyse de l'efficacité ?

VALIDATION

30. Pouvez-vous proposer un exercice de validation externe du bras STIVARGA utilisant des données d'efficacité externes à la simulation ? La comparaison proposée semble reposée sur des données d'efficacité utilisée dans le cadre de la MAR.

RESULTATS

31. Pouvez-vous actualiser la présentation des résultats de l'analyse de référence en présentant la frontière d'efficacité intégrant les comparateurs pertinents ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

32. Pouvez-vous préciser les HR pris en compte dans le cadre des analyses de sensibilité 13 et 14, décrites en p. 59 du rapport technique de l'efficacité ?
33. Sauf erreur de notre part, la durée de traitement (indépendamment de la survie sans progression) n'a pas été intégrée dans l'analyse probabiliste, pouvez-vous le commenter ?
34. Pouvez-vous clarifier à quoi correspond une distribution normale « multidimensionnelle » concernant les paramètres d'utilité de l'analyse probabiliste ?
35. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité considérant les scores d'utilité associés aux états de santé survie sans progression et survie post-progression alternatifs à partir des questionnaires collectés lors de l'essai clinique CORRECT (cf. tableau 54 du rapport technique de l'analyse d'efficacité) ?
36. En lien avec la question 31, pouvez-vous actualiser les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste et l'interprétation de la courbe d'acceptabilité ?

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

Population cible

37. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario afin de tester les bornes basses et hautes de la population cible ?

Parts de marché

38. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario sur les parts de marché considérant différentes hypothèses de pénétration de LONSURF + bévacicumab sur le marché ?

Explication : les analyses de sensibilité actuelles sur les parts de marché sont fondées sur des bornes arbitraires (+/- 5%).

39. Au regard du bénéfice supplémentaire potentiellement apporté par l'association LONSURF + bévacicumab, pouvez-vous justifier que les parts de marché de STIVARGA soient identiques dans le scénario « sans LONSURF + bévacicumab » et dans le scénario « avec LONSURF + bévacicumab » ?

Explication : le modèle actuel repose sur l'hypothèse selon laquelle LONSURF en monothérapie est équivalent à STIVARGA. Ainsi, l'association LONSURF + bévacicumab est supposée avoir une efficacité supérieure à celle de STIVARGA, et il est donc attendu une diminution des parts de marché de STIVARGA.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé	16
Figure 2. Courbe d'acceptabilité - €/QALY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	25
Figure 3. Relation prix LONSURF et RDCR – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	26
Figure 4. Diagramme en tornade, analyse de référence (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	28
Figure 5 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (€/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	28
Figure 6. Structure de l'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	31
Figure 7. Forest plot – analyse en sous-groupes de la survie globale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	40
Figure 8. Forest plot - analyse en sous-groupes de la survie sans progression - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	41
Figure 9. Structure du modèle de survie partitionnée à 3 états de santé - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	47
Figure 10. Risques cumulés logarithmiques - survie globale de l'essai SUNLIGHT - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	48
Figure 11. Risques cumulés logarithmiques - survie sans progression de l'essai SUNLIGHT - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	48
Figure 12. Réseau de la MAR (considérant les patients en 2 ^e ligne de traitement ou plus	50
Figure 13. Fonctions d'extrapolation pour la survie globale - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	55
Figure 14. Kaplan Meier de la survie globale de l'essai SUNLIGHT - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	56
Figure 15. Fonctions d'extrapolation pour la survie sans progression - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	57
Figure 16. Kaplan Meier de la survie sans progression de l'essai SUNLIGHT - LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	57
Figure 17. Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	87
Figure 18. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – LONSURF + bevacizumab versus STIVARGA - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	88
Figure 19. Diagramme en tornade– source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	100

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3 : Contexte administratif*	9
Tableau 4 : Contexte clinique	10
Tableau 5. Etapes dans l'estimation de la population cible	30
Tableau 6. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans LONSURF + bévacicizumab » – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	32
Tableau 7. Distribution des parts de marché dans le scénario « avec LONSURF + bévacicizumab » – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	32
Tableau 8. Population rejointe incidente de LONSURF + bévacicizumab chaque année sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	33
Tableau 13. Principales caractéristiques des patients de l'essai SUNLIGHT et l'étude PROMETCO – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	44
Tableau 14. Hypothèse des risques proportionnels (Test de Grambsch et Therneau) pour la survie globale - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	48
Tableau 15. Hypothèse des risques proportionnels (Test de Grambsch et Therneau) pour la survie sans progression - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	49
Tableau 16. Résultats de la MAR (2 ^e ligne ou plus) à effets aléatoires sur la SG – HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024	51
Tableau 17. Résultats de la MAR (2 ^e ligne ou plus) à effets fixes sur la SG – HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024	52
Tableau 18. Résultats de la MAR (2 ^e ligne ou plus) à effets aléatoires sur la SSP– HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024	53
Tableau 19. Résultats de la MAR (2 ^e ligne ou plus) à effets fixes sur la SSP– HR constants - source : rapport la comparaison indirecte de l'industriel après échange technique - juin 2024	54
Tableau 20. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie globale des patients traités par LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	56
Tableau 21. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie sans progression des patients traités par LONSURF en monothérapie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	57
Tableau 22. Probabilités d'occurrence des EI de grade 3/4 (sans tenir compte de la récurrence) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	58
Tableau 23. Répartition des traitements post-progression considérés dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique	59
Tableau 24. Modèles de régression à effets mixtes - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	60
Tableau 25. Valeurs d'utilité issues de l'essai SUNLIGHT et valorisées selon les préférences françaises - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	60

Tableau 26. Score d'utilités par âge de la population françaises - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	60
Tableau 27. Désutilités liées aux EI identifiés à partir de la littérature - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	61
Tableau 28. Coût d'acquisition de LONSURF - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	62
Tableau 29. Coût d'acquisition de bévacicumab - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	62
Tableau 30. Coût d'acquisition de STIVARGA - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	63
Tableau 31. Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	63
Tableau 32. Ressources consommées considérées dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	63
Tableau 33. Valorisation du coût des consultations médicales - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	64
Tableau 34. Valorisation des actes biologiques - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	64
Tableau 35. Valorisation des actes techniques - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	65
Tableau 36. Coût de suivi par cycle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	65
Tableau 37. Valorisation des événements indésirables - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	66
Tableau 38. Valorisation des traitements post-progression - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	67
Tableau 39. Coût de transport - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	67
Tableau 40. Coût de fin de vie - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	68
Tableau 41. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'essai SUNLIGHT - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	68
Tableau 42. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour LONSURF en monothérapie (SUNLIGHT extrapolé et RECOURSE) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	69
Tableau 43. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour STIVARGA (données modélisées et CORRECT) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	69
Tableau 44. Comparaison des choix méthodologiques du modèle LONSURF + bévacicumab et des publications retenues pour la validité externe (HTA) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	70

Tableau 45. Comparaison des choix méthodologiques du modèle LONSURF + bévacicumab et des publications retenues pour la validité externe (littérature) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juin 2024	72
Tableau 46. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	76
Tableau 47. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	79
Tableau 48. Population rejointe incidente de LONSURF + bévacicumab chaque année sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	89
Tableau 49. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans LONSURF + bévacicumab » - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	90
Tableau 50. Distribution des parts de marché dans le scénario « avec LONSURF + bévacicumab » - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	90
Tableau 51. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts pris en compte dans le modèle (présentés par cycle ou par mois) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	91
Tableau 52. Effectifs des nouveaux patients, par traitement et par année (effectifs en début d'année) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	93
Tableau 53. Effectifs des populations rejointes prévalentes, par traitement et par année (effectif en patients-année) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	93
Tableau 54. Coût par an et par patient en fonction du traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	93
Tableau 55. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de LONSURF + bévacicumab – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	95
Tableau 56. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	95
Tableau 57. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	97
Tableau 58. Résultats des analyses de scénario sur le prix de LONSURF – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	98
Tableau 59. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2024	99

Références bibliographiques

1. INCa. Panorama des cancers en France - édition 2023. 2023.
2. Capucine S. TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg et TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg,. 2023;
3. HAS. Avis de CT - LONSURF. 2016.
4. HAS. Avis de CT - STIVARGA [Internet]. 2014 [cité 27 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-13240_STIVARGA_PIC_INS_Avis%203_CT13240.pdf
5. HAS. Avis de CT LONSURF [Internet]. 2020 [cité 27 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-18169_LONSURF_gastrique_PIC_EI_AvisDef_CT18169.pdf
6. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol*. 1 févr 2018;36(4):350-8.
7. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, Grávalos C, Benavides M, et al. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. févr 2018;90:63-72.
8. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 14 mai 2015;372(20):1909-19.
9. Bullement A, Underhill S, Fougerey R, Hatswell AJ. Cost-effectiveness of Trifluridine/tipiracil for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer in England and Wales. *Clin Colorectal Cancer*. mars 2018;17(1):e143-51.
10. NICE. Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta866/resources/regorafenib-for-previously-treated-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82613616045253>
11. Ramaekers BLT, Wolff R, van Giessen A, Pouwels X, Fayter D, Lang S, et al. Trifluridine-Tipiracil for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. mars 2018;36(3):285-8.
12. CADTH. Stivarga Resubmission for mCRC - Details [Internet]. 2015 [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cadth.ca/stivarga-resubmission-mcrc-details>
13. pCODR. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report - Regorafenib (Stivarga) for Metastatic Colorectal Cancer [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_regorafenib_stivarga_resub_mcrc_fn_egr.pdf
14. CADTH. Trifluridine and Tipiracil (Lonsurf) for Metastatic Colorectal Cancer Resubmission – Details [Internet]. 2019 [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cadth.ca/trifluridine-and-tipiracil-lonsurf-metastatic-colorectal-cancer-resubmission-details>
15. Cho SK, Hay JW, Barzi A. Cost-effectiveness Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States. *Clin Colorectal Cancer*. déc 2018;17(4):e751-61.
16. Cho SK, Bekaii-Saab T, Kavati A, Babajanyan S, Hocum B, Barzi A. Value-Based Analysis of Therapies in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in US. *Clin Colorectal Cancer*. déc 2022;21(4):277-84.
17. Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 10 nov 2015;33(32):3727-32.
18. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 1 avr 2020;38(4):413-25.
19. Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
20. Institut National du Cancer. Le cancer colorectal - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>
21. TNCD. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) - Chapitre 4 Cancer colorectal métastatique. 2023.

22. Mas L, Bachet JB, Jooste V, Lepage C, Bouvier AM. Chemotherapy of metastatic colon cancer in France: A population-based study. *Dig Liver Dis.* oct 2021;53(10):1334-42.
23. INCa. Panorama des cancers en France [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Panorama-des-cancers-en-France-l-Institut-national-du-cancer-publie-l-edition-2023-rassemblant-les-données-les-plus-recentes>
24. Insee. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France métropolitaine - Services de santé [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765611>
25. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* janv 2023;34(1):10-32.
26. Koopman M, Garcia-Carbonero R, Pinto C, Mitroshkin A, Bodoky G, Mineur L, et al. Overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer: a real-world prospective, longitudinal cohort study on the continuum of care (PROMETCO) [Internet]. 2023 oct; ESMO Madrid. Disponible sur: [https://www.prometco.fr/site/assets/files/PROMETCO%20ESMO%202023%20Poster%20Final%2006Oct2023\(2\).pdf](https://www.prometco.fr/site/assets/files/PROMETCO%20ESMO%202023%20Poster%20Final%2006Oct2023(2).pdf)
27. Bourgeois V, Ben Abdelghani M, Michel P, Sullivan A, Chevallier B, Luu A, et al. Survie globale et survie sans progression des patients français atteints de cancer colorectal métastatique inclus dans l'étude PROMETCO. 2024 mars; JFHOD.
28. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 4 mai 2023;388(18):1657-67.
29. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen LN, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mars 2020;21(3):412-20.
30. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2012;13(10):993-1001.
31. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2015;16(6):619-29.
32. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 26 janv 2013;381(9863):303-12.
33. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 21 oct 2008;6:84.
34. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006;26(4):410-20.
35. Hunter R. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein tests for respiratory tract infection in primary care in England. *Adv Ther.* janv 2015;32(1):69-85.
36. University of Sheffield. Survival analysis TSD [Internet]. 2024 [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
37. Sabater J, Ralph L, Batteson R, McCarthy G, Wex J, Vera S, et al. Validation of cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil versus best supportive care and regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer in the UK using phase IIIb PRECONNECT early access clinical trial data in the real world setting. *Journal of Clinical Oncology.* 1 févr 2019;37:639-639.

Abréviations et acronymes

AIB	Analyse d'impact budgétaire
AIC	Akaike Information Criteria
ALD	Affection de longue durée
AM	Assurance maladie
AMI	Actes Médicaux infirmiers
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APE	Activité Principale Exercée
AS	Analyse de Sensibilité
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AV	Année de Vie
AVG	Année de Vie gagnée
BdM.IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
BIC	Bayesian Information Criteria
BSC	Best Supportive Care
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCR	Cancer Colorectal
CCRm	Cancer Colorectal Métastatique
CEESP	Commission de l'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CSR	Clinical Study Report
CT	Commission de la Transparence
DP	Diagnostic Principal
DS	Déviation Standard
PS-ECOG	Performance Status - Eastern Cooperative Oncology Group.
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
EI	Évènement Indésirable
ENCC	Étude Nationale de Coûts à méthodologie Commune
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
ERE	Erreur Relative d'Échantillonnage

ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	Full Analysis Set
FE	Fixed Effect
FSES	Forfait de Sécurité pour le traitement d'un Echantillon Sanguin
FTD/TPI	Trifluridine/tipiracil (LONSURF)
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hazard Ratio
HT	Horizon Temporel
HTA	Health Technology Assessment
IC	Intervalle de Confiance
INCA	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National De La Statistique et des Etudes Economiques
KM	Kaplan Meier
OS	<i>Overall Survival</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
PSA	<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
SEM	Service Evaluation Médicale
SG	Survie Globale
SPP	Survie Post Progression
SSP	Survie Sans Progression

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

