



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# ELAHERE (mirvetuximab soravtansine)

Traitement du cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures

Avis économique - 3 juin 2025


---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
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 d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>8</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>10</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	21
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	24
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
<b>4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>36</b>
4.1. Objectif et choix structurants	36
4.1.1. Objectif de l'analyse de l'efficience	36
4.1.2. Population d'analyse	37
4.1.3. Interventions comparées	39
4.2. Modélisation	42
4.2.1. Population simulée	42
4.2.2. Structure du modèle	46
4.2.3. Intégration des données cliniques	47
4.2.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	63
4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités	65
4.3.1. Source de données	65
4.3.2. Méthode d'estimation des utilités et intégration dans le modèle	67
4.3.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie	69
4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts	70
4.4.1. Méthode d'estimation des coûts	70
4.4.2. Coûts d'acquisition des traitements	70
4.4.3. Coûts d'administration	72
4.4.4. Coûts de suivi de la pathologie	73
4.4.5. Coûts de prise en charge des événements indésirables liés au traitement	78

4.4.6. Coût des transports	79
4.4.7. Coût de fin de vie	79
4.4.8. Synthèse des coûts du modèle	80
4.4.9. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts	82
4.5. Validation du modèle	83
4.5.1. Validité interne	83
4.5.2. Validité externe	84
4.5.3. Validité croisée	86
4.6. Exploration de l'incertitude	88
4.6.1. Analyses en scénario	94
4.7. Résultats de l'analyse de référence	94
4.7.1. Résultats désagrégés	94
4.7.2. Résultats de l'analyse coût-résultat	95
4.7.3. Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence	96
4.7.4. Résultats des analyses en scénario	100
4.7.5. Relation de prix d'ELAHERE	104
<b>5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>105</b>
5.1. Présentation et analyse de la méthodologie	105
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	105
5.1.2. Méthode et hypothèses	106
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	111
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	111
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	114
<b>Table des annexes</b>	<b>118</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>126</b>
<b>Table des tableaux</b>	<b>128</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>133</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>134</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – juin 2025 – ISBN : 978-2-11-179577-8

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

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

La demande de remboursement concerne la population des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 14/11/2024 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1 070 patientes 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 important (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 284 289 €/QALY versus un bras mixte de chimiothérapie au prix de █████ € TTC par flacon de 100 mg retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 342 millions d'euros sur trois ans au prix de █████ € TTC par flacon de 100mg retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à > █████ d'euros HT sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> 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 plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le mirvetuximab soravtansine.

#### 1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre du dossier de demande d'accès précoce, la contribution de l'association IMAGYN a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant le pronostic particulièrement sombre de la maladie et la nécessité de bénéficier de nouvelles options thérapeutiques pour les patientes présentant un cancer résistant aux sels de platine.

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience du mirvetuximab soravtansine en comparaison aux thérapies utilisées en pratique française dans la prise en charge des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures, en comparaison de la prise en charge actuelle.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du mirvetuximab soravtansine dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves mineures.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de █████ € TTC par flacon de 100mg, sur un horizon temporel de 5 ans et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficience du mirvetuximab soravtansine aboutit à :

- un surcoût total actualisé par patiente de 97 642 €, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 128 258 € pour le bras mirvetuximab soravtansine et à 30 616 € pour le bras chimiothérapies ;
- un gain de santé actualisé de 0,343 année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices de 1,357 QALY pour le bras mirvetuximab soravtansine et 1,013 QALY pour le bras chimiothérapies ;
- un RDCR de 241 085 €/AVG et de 284 289 €/QALY par rapport au bras mixte de chimiothérapie.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres indiquent que ceux ayant le plus d'influence sur le RDCR sont la durée de traitement (respectivement +12 et -14% selon les bornes haute et basse) et les paramètres de survie globale (respectivement -9 et +11% selon les bornes haute et basse). Les autres paramètres ont peu d'impact sur le RDCR (<3%). Les analyses de sensibilité en scénario suggèrent un fort impact sur le RDCR de l'horizon temporel (RDCR +23,8% en considérant un horizon temporel à 3 ans) et des fonctions d'extrapolation de la survie globale (RDCR +21,7% avec la fonction Gompertz et -19,3% avec la fonction exponentielle pour les deux bras de traitement).

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, la courbe d'acceptabilité suggère que la probabilité de 80% pour le mirvetuximab soravtansine d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 400 000 €/QALY par rapport au bras chimiothérapies.

## 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact budgétaire associé à l'introduction du mirvetuximab soravtansine dans la prise en charge des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures, en comparaison de la prise en charge actuelle.

### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du mirvetuximab soravtansine est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves mineures.

### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de █████ € TTC par flacon de 100mg et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'introduction du mirvetuximab soravtansine dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ 342 millions d'euros cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 77% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à █████ patientes.

Le coût d'acquisition est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction du mirvetuximab soravtansine et s'élève à environ █████ d'euros cumulés.

Au regard des analyses de sensibilité déterministes fournies, les paramètres impactant le plus l'estimation de l'impact budgétaire sont par ordre d'importance : le nombre de patientes éligibles, les parts de marché et le coût d'acquisition du mirvetuximab soravtansine.

### 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 █████ € TTC par flacon de 100 mg et selon les choix méthodologiques retenus par l'industriel, le mirvetuximab soravtansine est associé à un RDCR élevé sur 5 ans de 241 085 €/AVG et de 284 289 €/QALY par rapport au bras mixte de chimiothérapie, qui ne semble pas être sous-estimé à la suite des choix méthodologiques retenus par l'industriel post-échange technique. La probabilité de 80% pour mirvetuximab soravtansine d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 400 000 €/QALY.
- La mise à disposition du mirvetuximab soravtansine conduit à une augmentation des dépenses d'environ 342 millions d'euros cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 77% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à █████ patientes.
- La CEESP souligne que l'efficacité est évaluée chez les patientes présentant une expression élevée du FR $\alpha$  (marquage membranaire dans  $\geq 75$  % des cellules tumorales viables), conformément à l'AMM obtenue et à la demande de remboursement.

### 1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données complémentaires, visant notamment à documenter dans les analyses économiques, les efficacités relatives des traitements, leur évolution et leur persistance dans le temps.

## 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'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
<b>Gestion de la dimension temporelle</b> La simulation d'un effet traitement stable (SG) sur la totalité de l'horizon temporel ne repose pas sur des données observées, ni un rationnel clinique. L'impact sur les résultats est attendu limité.	-		
<b>Événements intercurrents</b> La définition arbitraire d'un seuil de 5% pour sélectionner les EI, sans argumentation, interroge sur la capacité à simuler fidèlement les profils de tolérance des produits. L'impact de ce choix sur les résultats est attendu limité.	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Les coûts associés au test compagnon Ventana FOLR1 (estimation du niveau d'expression des récepteurs FR $\alpha$ ) n'ont pas été intégrés dans l'analyse. L'impact de ce choix sur les résultats est attendu limité.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Population cible</b>			
Les estimations des parts de marché à partir de la base CancerMPact sont susceptibles de surestimer la part associée à la doxorubicine et à la gemcitabine. L'impact sur les résultats est limité.	-		
<b>Intégration des données cliniques</b>			
<b>Événements intercurrents</b> La définition arbitraire d'un seuil de 5% pour sélectionner les EI, sans argumentation, interroge sur la capacité à simuler fidèlement les profils de tolérance des produits. L'impact de ce choix sur les résultats est attendu limité (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	<p>ELAHERE 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.</p> <p>1 mL de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg de mirvetuximab soravtansine. Un flacon contient 100 mg de mirvetuximab soravtansine dans 20 mL</p> <p>Posologie : La dose recommandée d'ELAHERE est de 6 mg/kg de poids idéal ajusté (PIA), administrée une fois toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) en perfusion intraveineuse jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La posologie en fonction du poids idéal ajusté réduit la variabilité de l'exposition chez les patientes en insuffisance pondérale ou en surpoids.</p>
Laboratoire	ABBVIE.
Domaine thérapeutique	Oncologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	<p>AMM centralisée en date du 14/11/2024.</p> <p>ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR<math>\alpha</math>), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures.</p>
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Important (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique.
Statut particulier	Médicament orphelin.
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	<p>Autorisation d'accès précoce depuis le 20/02/2025 (20 patientes traitées au 20/03/2025).</p> <p>Autorisation d'accès compassionnel depuis décembre 2024 (17 patientes traitées au 05/03/2025).</p>
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chiffre d'affaires (HT) : ██████ d'euros en année 1, &gt; ██████ d'euros en année 2, &gt; ██████ d'euros en année 3.</li> <li>- Population rejointe : ██████ patientes en année 1, ██████ patientes en année 2, ██████ patientes en année 3.</li> </ul>
Population cible revendiquée	Population cible : 1 070 patientes par an.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : > ██████ d'euros HT en 2e 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	<p>Allemagne : ██████ € par flacon.</p> <p>Espagne : non commercialisé.</p> <p>Italie : non commercialisé.</p> <p>Royaume-Uni : non commercialisé.</p>

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	<p>ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) est le premier anticorps conjugué ciblant le récepteur <math>\alpha</math> du folate (FR<math>\alpha</math>), protéine transmembranaire surexprimée dans les cancers de l'ovaire et peu exprimée dans les tissus non malins.</p> <p>La fonction de la partie anticorps est de se lier aux récepteurs FR<math>\alpha</math> exprimés à la surface des cellules ovariennes cancéreuses. Le DM4 est un inhibiteur des microtubules conjugué à l'anticorps via un linker clivable. Lors de sa liaison aux récepteurs FR<math>\alpha</math>, le mirvetuximab soravtansine est internalisé, suivi de la libération intracellulaire de DM4 par clivage protéolytique. Le DM4 déstabilise le réseau de microtubules dans la cellule, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire par apoptose.</p>
Pathologie concernée	Cancer des ovaires.
Prise en charge thérapeutique	<p>Lors d'une deuxième ou troisième rechute précoce, il n'y a pas de recommandations clairement établies. Une mono-chimiothérapie et/ou des soins de supports sont proposés et discutés avec la patiente notamment en termes d'efficacité attendue et d'effets secondaires connus. En cas de traitement, il convient d'utiliser les molécules qui n'ont pas été utilisées en première rechute, et dont les principales sont la doxorubicine liposomale pégylée, le paclitaxel, le topotécan et la gemcitabine (1,2).</p> <p>Depuis 2023, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande le mirvetuximab soravtansine en monothérapie (recommandation de niveau 2A), et en association au bevacizumab (recommandation de niveau 2A) pour le traitement du cancer de l'ovaire avancé, en rechute et résistant aux sels de platine (3).</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) se positionne comme le nouveau standard de traitement chez les patientes adultes présentant un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritoéal primitif, positif aux récepteurs alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémiques antérieures.

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope, sensible au platine avec une forte expression des récepteurs alpha du Folate (FR<math>\alpha</math>).</b>		
<b>GLORIOSA (NCT05445778)</b>	Étude de phase III évaluant la sécurité et l'efficacité du mirvetuximab soravtansine en association avec le bevacizumab versus le bevacizumab en monothérapie en tant que traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope sensible au platine et présentant une forte expression des récepteurs alpha du Folate (FR $\alpha$ ).	2028
<b>Traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope, sensible au platine avec une forte expression des récepteurs alpha du folate (FR<math>\alpha</math>).</b>		
<b>PICCOLO (NCT05041257)</b>	Étude de phase II multicentrique, ouverte, destinée à évaluer la sécurité et l'efficacité du en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope, sensible au platine avec une forte expression des récepteurs alpha du folate (FR $\alpha$ ).	2024

## 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
<b>Objectif</b>		
Évaluer l'efficience d'ELAHERE en comparaison aux thérapeutiques utilisées en pratique française dans la prise en charge des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures.	L'objectif de l'évaluation économique est conforme avec l'indication de la demande de remboursement et l'AMM.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : analyse coût-utilité (ACU) et analyse coût-efficacité (ACE).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<b>Perspective</b> : système de santé.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<b>Horizon temporel</b> : durée déterminée de 5 ans. Le choix de l'horizon temporel repose sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'espérance de vie des patientes en rechute et résistantes aux sels de platine ;</li> <li>– les données cliniques de l'essai MIRASOL disponibles ;</li> <li>– l'âge moyen des patientes de l'indication.</li> </ul> <i>Analyses de sensibilité : 3 ans (RDCR +23,8%) ; 7 ans (RDCR -2,5%).</i>	Les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute et résistantes aux sels de platine ont un pronostic sombre, avec une médiane de survie globale inférieure à un an. Dans l'essai clinique MIRASOL, la médiane de survie globale observée était de 16,46 mois dans le groupe mirv et de 12,75 mois dans le groupe contrôle.  Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, moins de 0,1% des patientes du bras chimiothérapie sont encore en vie à 5 ans.  Au regard de ces éléments et des hypothèses d'extrapolation des données retenues, le choix d'un horizon temporel à durée déterminée de 5 ans est acceptable.	Aucune
<b>Actualisation</b> : 2,5%.  <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -3,5%), 4,5% (RDCR +2,8%).</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<b>Population d'analyse</b> : patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif <sup>1</sup>	La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR II et à l'objectif tel que défini par l'industriel. Cette dernière est également superposable au périmètre de l'AMM du MIRV.	Aucune

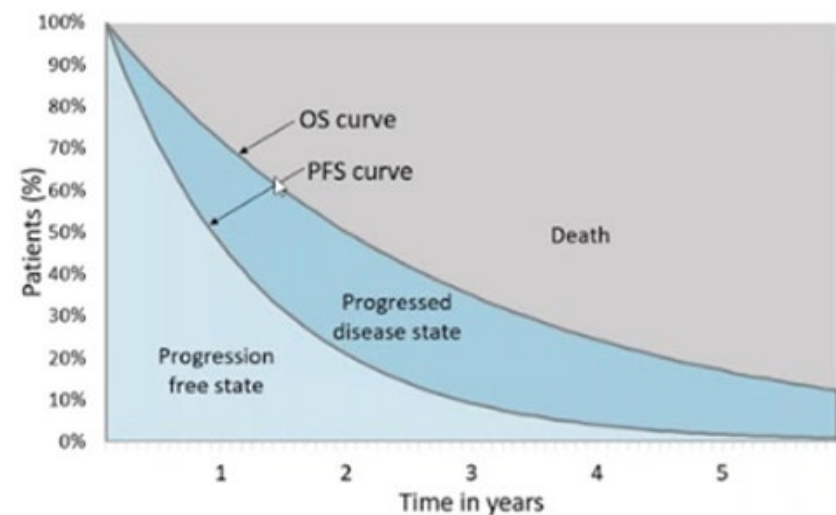
<sup>1</sup> Un statut tumoral FR $\alpha$  positif est défini comme un marquage membranaire d'intensité modérée (2+) et/ou forte (3+) dans au moins 75 % des cellules tumorales viables.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>au récepteur alpha du folate (FR<math>\alpha</math>), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : aucune.</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : sans objet.</p>	<p>La population d'analyse correspond aux patientes de l'essai MIRASOL, c'est-à-dire les patientes présentant une expression élevée du FR<math>\alpha</math> (marquage membranaire dans <math>\geq 75</math> % des cellules tumorales viables) identifiées par le test Ventana FOLR1.</p> <p>Les analyses en sous-groupes fournies (<i>forest-plot</i> de l'essai clinique MIRASOL) sur la survie sans progression et sur la survie globale ne suggèrent pas de différence d'efficacité du MIRV entre les sous-groupes. De même, la prise en charge des patientes de la population d'analyse semble homogène. Ces éléments justifient l'absence d'analyses en sous-population.</p>	
<p><b>Options comparées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intervention évaluée : mirvetuximab soravtansine.</li> <li>– Comparateurs : bras mixte de mono-chimiothérapies composé : <ul style="list-style-type: none"> <li>• du paclitaxel, de la doxorubicine liposomale pégylé, du topotécan (bras contrôle de l'essai MIRASOL) ;</li> <li>• de la gemcitabine (hypothèse d'équivalence d'efficacité).</li> </ul> </li> <li>– Comparateur non retenu : le bévacizumab en association à une chimiothérapie, compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de son utilisation préférentielle en première ligne de traitement ;</li> <li>• de l'absence d'efficacité démontrée en termes de survie globale.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : sans objet.</p>	<p>La modélisation d'un bras mixte composé de mono-chimiothérapies correspondant au bras contrôle de l'essai MIRASOL est acceptable au regard des analyses en sous-groupes (<i>forest-plot</i>) qui ne suggèrent pas de différence d'efficacité significative entre les chimiothérapies.</p> <p>La gemcitabine est intégrée à ce comparateur composite sous une hypothèse d'équivalence d'efficacité. Ce choix est consécutif à l'absence de la gemcitabine dans l'essai clinique MIRASOL, de données comparatives entre les chimiothérapies et repose sur des avis d'experts. Cependant, l'industriel ne discute pas du profil de tolérance de la gemcitabine par rapport aux autres chimiothérapies.</p> <p>Concernant l'exclusion de l'association bévacizumab + chimiothérapie, celle-ci est acceptable compte-tenu de sa faible utilisation dans l'indication. En effet, selon les données de l'étude ESME, l'association bévacizumab + chimiothérapie représenterait environ 13,4% de la pratique courante uniquement chez les patientes en première rechute résistantes aux sels de platine et il n'est pas attendu qu'il soit utilisé en ligne ultérieure. De plus, en l'absence d'efficacité démontrée sur la survie globale, son exclusion n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la frontière d'efficience.</p> <p>Ainsi, les comparateurs retenus sont représentatifs de la pratique courante selon les données de l'étude ESME.</p>	Aucune
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : population ITT de l'essai clinique MIRASOL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques de la population ITT de l'essai MIRASOL aux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Données de la population française de l'essai MIRASOL ;</li> <li>• Données de vie réelle ESME.</li> </ul> </li> </ul>	<p>La disponibilité de données de vie réelle à travers l'étude ESME permet de comparer la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par MIRV, bien que l'étude ESME ne disposait pas de données sur l'expression du récepteur FR<math>\alpha</math> chez les patientes identifiées.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyse de sensibilité : poids des patientes françaises de l'essai MIRASOL (RDCR -3,2%).</i></p>	<p>Des différences sont observées entre la population ITT de l'essai MIRASOL et la population susceptible d'être traitée en vie réelle, en termes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'exposition préalable au bévacizumab : 62% de la population ITT de l'essai et 60% des patientes de l'étude ESME avaient été précédemment exposées, contre 88% de la population française de l'essai. Conformément aux recommandations nationales de prise en charge, l'utilisation du bévacizumab en ligne antérieure est croissante ;</li> <li>– de nombre de lignes de traitement antérieures : les patientes de l'essai MIRASOL sont majoritairement en 3<sup>e</sup> ligne (47%) alors que les patientes de l'étude ESME sont majoritairement en 2<sup>e</sup> ligne (52%) ;</li> <li>– d'exposition antérieure aux inhibiteurs de PARP (PARPi) : 55% des patientes de l'essai avaient reçu un traitement par PARPi contre 18% des patientes de l'étude ESME. La sous-représentation dans l'étude ESME s'explique par sa temporalité (2011 - 2019) alors que les PARPi n'étaient disponibles en France qu'à partir de 2020 ;</li> <li>– de score ECOG : dans l'essai MIRASOL seules les patientes avec un score ECOG de 0 à 1 ont été incluses, conformément aux critères d'inclusion communément retrouvés dans les essais en oncologie, alors que 23% des patientes de l'étude ESME présentaient un score ECOG &gt; 1.</li> </ul> <p>Les analyses en sous-groupes suggèrent toutefois une absence de différence d'efficacité sur l'exposition préalable au bévacizumab, sur le nombre de lignes de traitement antérieures et l'exposition antérieure aux PARPi. Une incertitude demeure sur l'efficacité du MIRV chez les patientes présentant un score ECOG &gt; 1, sans que cela ne soit discutée par l'industriel.</p> <p>Malgré l'absence de données spécifiques aux patientes présentant une expression élevée du FRα et les différences identifiées, les caractéristiques des patientes de l'essai MIRASOL sont globalement comparables à celles de la population française susceptible d'être traitée.</p>	
<p><b>Modèle</b> : Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Survie sans progression (SSP) ;</li> <li>– Progression ;</li> <li>– Décès.</li> </ul>	<p>Le choix et la structure du modèle retenu est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.</p> <p>Le choix d'un modèle de survie partitionnée est acceptable au regard des données cliniques disponibles (médianes de survie atteintes pour la SSP et la SG).</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
-------------------------------------	----------------------	---------

**Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé**



Le choix d'un modèle de survie partitionnée a été privilégié pour les raisons suivantes :

- les patientes atteintes de cancer de l'ovaire résistantes au sel de platine ont une très faible espérance de vie. Ainsi la SSP et la SG sont les principaux critères permettant de juger de l'efficacité d'un nouveau traitement ;
- les états de santé du modèle d'aire sous la courbe reflètent directement les critères d'évaluation de l'étude pivot MIRASOL ;
- les données de SSP et de SG de MIRASOL étaient suffisamment matures pour limiter l'incertitude liée à la modélisation.

*Analyse de sensibilité : sans objet.*

**Événements intercurrents**

**Effets indésirables**

- EI de grade  $\geq 3$  observés dans l'essai clinique MIRASOL pour les deux bras comparés. Pour le bras chimiothérapie, le profil de tolérance spécifique de chaque chimiothérapie a été considéré puis pondéré par leur taux d'utilisation.

**Analyse critique SEM**

**Effets indésirables**

Le choix de retenir les EI de grade  $\geq 3$  est acceptable, compte tenu du risque d'hospitalisation et de l'impact associé sur les coûts. La prise en compte d'EI de grade 2, après appréciation de leur impact sur la qualité de vie des patientes par des experts, est acceptable et permet une modélisation plus exhaustive des profils de tolérance des spécialités.

**Réserve**

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prise en compte de certains EI de grade 2 dont l'impact sur la qualité de vie a été validé sur avis d'expert (neuropathie périphérique et les troubles digestifs).</li> <li>– Impact sur les coûts modélisé en une fois au début de la simulation.</li> </ul> <p><b>Traitements ultérieurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les lignes de traitement ultérieures (après progression) sont modélisées en considérant les données des patientes françaises de l'essai clinique MIRASOL.</li> </ul>	<p><b>Traitements ultérieurs</b></p> <p>L'intégration des traitements post-progression à partir des données des patientes françaises de l'essai clinique MIRASOL est acceptable (respectivement 35 et 40 patientes des bras MIRV et chimiothérapies), compte-tenu de la prise en considération de leur efficacité dans les données de survie modélisées.</p>	
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 5 ans</p> <p>Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extrapolation des courbes de Kaplan-Meier (SG, SSP et DT) pour l'ensemble des traitements à partir des données individuelles des patientes de l'essai MIRASOL en suivant les recommandations de la documentation technique du NICE (TSD 14 et 21) (4,5) sur la durée de l'horizon temporel ;</li> <li>– L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ;</li> <li>– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps ;</li> <li>– Les coûts unitaires sont supposés constants au cours du temps.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : sans objet.</i></p>	<p>Les durées de simulation et des cycles sont acceptables compte tenu de l'histoire de la pathologie et des données cliniques disponibles.</p> <p>L'hypothèse d'un effet relatif constant sur la totalité de l'horizon temporel est en faveur de MIRV et n'est pas justifiée par l'industriel, ni par des données cliniques ou des arguments pharmacologiques. Ce choix n'est pas conforme aux recommandations, qui préconisent un choix conservateur dans un contexte d'incertitude. Dans ce contexte, des analyses de sensibilité en scénario, conformément au guide, (en complément de l'analyse de sensibilité probabiliste) étaient attendues. L'impact de ce choix sur les résultats est à relativiser au regard de la médiane de suivi de 13,11 mois de l'essai clinique MIRASOL et la durée de l'horizon temporel. Cependant le choix d'un horizon temporel de 5 ans en analyse de référence ne se substitue pas à la réalisation d'analyses de sensibilité sur l'évolution de l'effet du traitement dans le temps.</p> <p>L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse reste inconnu.</p>	Mineure
<p><b>Intégration des données cliniques : SSP, SG et durées de traitement</b></p> <p><b>Source de données</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Essai clinique MIRASOL : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée évaluant le MIRV vs. un traitement au choix des investigateurs dans le traitement du cancer épithélial sévère avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine et présentant une expression élevée des récepteurs alpha du folate.</li> <li>• A la randomisation, les patientes étaient stratifiées selon leur nombre de lignes antérieures et la chimiothérapie choisie.</li> <li>• Résultats en population ITT :</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Source de données</b></p> <p>L'essai clinique MIRASOL a permis de démontrer un gain en survie sans progression et en survie globale en faveur de MIRV. Les médianes de survie ont été atteintes dans les différents bras. Le recours aux données de l'essai clinique MIRV reste associé à des limites notamment inhérentes au design de l'essai clinique (appréciation du critère de jugement par l'investigateur de l'essai clinique mené en ouvert, nombre important de censures précoces [SG et SSP]).</p> <p><b>Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique – données de survie</b></p> <p>Analyse de l'hypothèse de proportionnalité des risques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SG :</li> </ul>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSP : HR de 0,65 (IC95% [0,521 ; 0,808]), <math>p &lt; 0,0001</math>. La médiane de survie sans progression était de 5,62 mois (IC95% [4,34 ; 5,95]) dans le groupe MIRV versus 3,98 mois (IC95% [2,86 ; 4,47]) dans le groupe chimiothérapie.</li> <li>- SG : HR de 0,67 (IC95% [0,504 ; 0,885]), <math>p=0,0046</math>. La médiane de survie globale de 16,46 mois (IC95% [14,46 ; 24,57]) dans le groupe MIRV versus 12,75 mois (IC95% [10,91 ; 14,36], <math>p=0,0046</math>) dans le groupe chimiothérapie.</li> </ul> <p><b>Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques par analyse de la fonction <i>log cumulative hazard</i>, des résidus de Schoenfeld pour la SG et la SSP. L'évolution des risques instantanés et du risque dans le temps a également été étudiée pour la SG.</li> <li>- Modélisation dépendante des courbes de SG et de SSP.</li> <li>- Sélection des distributions d'extrapolation reposant sur un arbitrage entre l'ajustement statistique aux données observées (évalué au moyen des critères AIC et BIC) et la plausibilité clinique de l'extrapolation (avis d'experts) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• SG : extrapolation des courbes de SG à partir d'une fonction Weibull et application d'un HR constant (bras MIRV) ;</li> <li>• SSP : extrapolation des courbes de SSP à partir d'une fonction Log-normale (bras chimiothérapie) et application d'un HR constant (bras MIRV) ;</li> <li>• Durées de traitement : extrapolation des courbes de durée de traitement à partir d'une fonction exponentielle (bras MIRV) et utilisation directe des courbes de KM de durée de traitement sans ajustement paramétrique (bras chimiothérapie).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : Fonction alternative du modèle dépendant de la survie sans progression : Log-logistique pour les deux bras de traitement (RDCR -0,2%) ; Modèle indépendant pour la survie globale (Weibull pour les deux bras de traitement) (RDCR -10%) ; Fonction alternative optimiste du modèle dépendant de la survie globale : Exponentielle pour les deux bras de traitement (RDCR -19,3%) ; Fonction alternative pessimiste du modèle dépendant de la survie globale : Gompertz pour les deux bras de traitement (RDCR 21,8%).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'analyse des courbes logarithmiques des risques cumulés, des résidus de Schoenfeld et le résultat du test de Grambsch-Therneau ne permettent pas de rejeter l'hypothèse de proportionnalité des risques. Les évolutions des risques instantanés semblent similaires entre les bras jusqu'au 7<sup>e</sup> mois. Cependant, à partir du 21<sup>e</sup> mois, seules 15 et 9 patientes dans les bras MIRV et chimiothérapie respectivement sont encore à risque.</li> <li>• Le choix de modéliser de manière dépendante les courbes de survie globale des bras MIRV et chimiothérapies est acceptable.</li> </ul> <p>- SSP :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le choix de modéliser de manière dépendante les courbes de SSP des bras MIRV et chimiothérapies compte tenu des choix réalisés pour la SG est acceptable.</li> </ul> <p>Sélection des fonctions d'extrapolation :</p> <p>- SG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le choix d'une fonction Weibull, reposant sur la plausibilité clinique des estimations de SG, la qualité de l'ajustement statistique et la modélisation d'un HR constant entre les bras est acceptable.</li> </ul> <p>- SSP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le choix d'une fonction Log-normale reposant sur la plausibilité clinique des données de SSP estimées et sur la qualité de l'ajustement statistique est acceptable.</li> <li>• Un nombre important d'événements ayant été observés lors de l'essai MIRASOL, il n'est pas attendu un impact important quant au choix de la fonction utilisée pour extrapoler les données de SSP.</li> </ul> <p><b>Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique – durée de traitement</b></p> <p>Le choix de documenter les durées de traitement à partir des données observées dans l'essai clinique MIRASOL est acceptable. Toutefois, selon une analyse fondée sur le modèle de l'industriel, l'impact sur les résultats est faible (ce qui est cohérent avec le nombre d'événements observés et le choix de la loi ajustant au proche les données observées les données le mieux possible).</p> <p>- Chimiothérapies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le choix de considérer indépendamment les durées de traitement des chimiothérapies incluses dans l'essai clinique MIRASOL permet de retranscrire fidèlement la prise en charge des patientes lors de l'essai clinique.</li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le choix d'utiliser directement les courbes de KM de <i>Time on treatment</i> afin de modéliser les durées de traitement des chimiothérapies est acceptable, l'ensemble des patientes ayant interrompu leur traitement par chimiothérapie (paclitaxel, DLP et topotécan) dans l'essai clinique MIRASOL.</li> <li>La gemcitabine ne faisant pas partie du bras comparateur de l'essai clinique MIRASOL, une incertitude demeure sur sa durée de traitement, et les éléments de discussion apportés par l'industriel auraient pu être davantage étayés.</li> </ul>	
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sélection des EI de grade <math>\geq 3</math> avec un seuil de 5% dans les deux bras de l'essai clinique MIRASOL. Sélection des EI de grade 2 dont l'impact sur la qualité de vie a été souligné par des experts.</li> <li>La fréquence de survenue des EI est calculée en divisant le nombre de survenues de chaque événement par le nombre total de patientes, prenant en compte la possible récurrence des EI.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : Absence d'événements indésirables (RDCR +2,3%).</i></p> <p><b>Arrêts de traitement</b></p> <p>La durée de traitement des comparateurs est modélisée via les courbes de Kaplan Meier issues de l'essai clinique MIRASOL (cf. section intégration des données cliniques).</p> <p><b>Traitements post-progression</b></p> <p>Prise en compte des traitements administrés aux patientes françaises de l'essai clinique MIRASOL. L'industriel justifie l'utilisation des données françaises au regard des répartitions similaires des traitements ultérieurs des populations ITT et française.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Répartition des traitements post-progression issue de la population ITT l'essai clinique MIRASOL (RDCR -1,9%).</i></p>	<p><b>Événements indésirables</b></p> <p>L'application d'un seuil de 5%, défini de manière arbitraire, permet la modélisation de 76% des événements indésirables liés aux traitements. Après application du seuil, le taux d'EI intégrés par bras de traitement n'a pas été indiqué. La méthode de sélection permet toutefois d'identifier les EI ophtalmiques (affection oculaire, kératopathie et vision floue) survenus exclusivement dans le bras MIRV.</p> <p>Le choix d'appliquer l'impact des EI sur les utilités et les coûts au premier cycle n'est pas justifié et son impact sur les résultats n'est pas exploré (bien qu'attendu faible). Ce choix n'est toutefois pas cohérent avec le profil de tolérance des stratégies thérapeutiques et le caractère non transitoire de certains EI.</p> <p><b>Traitements post-progression</b></p> <p>Le choix de retenir la répartition des traitements post-progression des patientes françaises de l'essai clinique MIRASOL est acceptable, la répartition de ces derniers étant similaire à celle observée en population ITT, à l'exception des taux d'utilisation du bévacizumab et de chimiothérapies alternatives dont l'impact sur les résultats est attendu limité. L'analyse de sensibilité considérant les données observées en population ITT n'est pas associée à variation importante du RDCR (1,9%). Les taux d'utilisation de ces traitements sont intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste.</p> <p>Une discussion relative aux taux d'utilisation observés en pratique courante aurait pu compléter la discussion.</p>	Mineure

## Validation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Vérification technique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vérification des valeurs d'entrée par rapport aux documents sources ;</li> <li>– Test de la fonctionnalité de tous les menus et vérification du caractère plausible des résultats ;</li> <li>– Exécution de toutes les analyses de sensibilité et vérification de l'alignement des résultats sur les conclusions principales ;</li> <li>– Test de valeurs extrêmes et vérification de la cohérence des impacts sur les résultats.</li> </ul> <p><b>Validation interne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exercice de validation réalisé en comparant les données de SG et de SSP modélisées à 2, 3, 6, 12, et 24 mois avec celles observées dans l'essai clinique MIRASOL (cf. Tableau , complément C).</li> </ul> <p><b>Validation externe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Identification de deux études pour la validation externe via une revue de la littérature (essais cliniques FORWARD I et AURELIA).</li> <li>– Comparaison des données de SG et de SSP avec les données de SG et de SSP modélisées à 2, 3, 6, 12, et 24 mois issues des essais cliniques FORWARD I et AURELIA (cf. Tableau , complément C).</li> </ul> <p><b>Validation croisée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Comparaison avec le modèle issu de la littérature - Zhu, 2024 (52) (analyse non soumise à une agence).</li> </ul>	<p><b>Validation interne</b></p> <p>L'exercice de validation interne réalisé par l'industriel est conforme aux recommandations et souligne la cohérence entre les données de survie simulées et les données de l'essai clinique MIRASOL.</p> <p>Une surestimation de la SSP peut être notée dans le bras comparateur entre le début de la simulation et le 3<sup>e</sup> mois, ainsi qu'au 12<sup>e</sup> mois. Ces différences restent limitées et ne favorisent pas la spécialité évaluée.</p> <p><b>Validation externe</b></p> <p>Les données de survie des bras chimiothérapie des essais AURELIA et FORWARD I) sont cohérentes avec les données de SG et de SSP simulées dans le bras chimiothérapies.</p> <p><b>Validation croisée</b></p> <p>Les critères appliqués afin de sélectionner les études retenues pour l'exercice de validation croisée semblent trop restrictifs, en limitant le caractère informatif. La comparaison proposée souligne des choix de modélisation différents en termes de structure de modèle (modèle de Markov vs. modèle de survie partitionné).</p> <p>L'intégration des données cliniques ne peut être comparée, bien que des résultats de survie (SG et SSP) des bras chimiothérapies similaires soient mis en évidence.</p>	
<p><b>Estimation de l'utilité</b></p> <p><b>Sources de données</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Recueil de données au cours de l'essai pivot MIRASOL via le questionnaire EQ-5D-5L.</li> <li>– Fréquence du recueil : à l'inclusion et au jour 1 de chaque cycle de traitement. Après les 24 premières semaines, les questionnaires ont été administrés toutes les 12 ± 3 semaines.</li> <li>– Valorisation sur la matrice de pondération française (Andrade et al. 2020).</li> </ul> <p><b>Méthode d'estimation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estimation à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM).</li> </ul>	<p><b>Sources de données</b></p> <p>La source et le recueil des données sont présentés.</p> <p><b>Méthode d'estimation</b></p> <p>Un modèle mixte à mesures répétées a été retenu afin de considérer l'aspect longitudinal des données individuelles. Ce choix est acceptable. Par ailleurs les scores d'utilité estimés à travers un modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) ont également été testés en analyse de sensibilité en scénario et sont associés à un impact limité sur le RDCR (-1,3%).</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
<p>– Plusieurs modèles ont été testés avec les variables suivantes : « état de santé (pré-progression, post-progression, statut de réponse dans l'état pré-progression) », « bras de traitement » et « événement indésirable ». Le modèle univarié à 2 états de santé « pré-progression » et « post-progression » a été retenu en analyse de référence.</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <table border="1" data-bbox="147 459 992 651"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité (erreur standard)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie pré-progression</td> <td>0,878 (0,007)</td> </tr> <tr> <td>Survie post-progression</td> <td>0,815 (0,011)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Décréments d'utilité associés aux EI</b></p> <p>– Source de données : issus de la littérature.</p> <p>– Appliquée au premier cycle en tenant compte de la durée de résolution de chaque EI.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : modèle MMRM avec ajustement sur les EI (RDCR 0,2%) ; utilisation d'un modèle GEE pour l'analyse des données (RDCR -1,3%).</i></p>	Etat de santé	Utilité (erreur standard)	Survie pré-progression	0,878 (0,007)	Survie post-progression	0,815 (0,011)	<p>Concernant l'estimation du MMRM, 8 modèles ont été testés pour estimer les scores d'utilité et la documentation associée a été fournie. La sélection du modèle final est fondée sur le choix de retenir un modèle à deux états de santé, car l'état « statut de réponse dans l'état pré-progression » n'a pas été jugé cliniquement pertinent. Les variables « bras de traitement » et « événement indésirable » n'ont pas été retenues, compte-tenu respectivement du caractère ouvert de l'essai MIRASOL et de l'impossibilité de prendre en compte l'ensemble des EI.</p> <p>Ces arguments sont acceptables et auraient pu être complétés de discussions relatives à la significativité des covariables afin de retenir le modèle permettant le meilleur ajustement. Une analyse de sensibilité en scénario considérant un modèle alternatif à deux états avec ajustement sur les EI est fournie et montre un impact négligeable sur le RDCR.</p> <p>À partir de la semaine 12, le taux de complétion des questionnaires devient inférieur à 50% dans les deux bras de traitement. Le nombre de questionnaires dans l'état de santé « post-progression » est faible (n = 280) par rapport à l'état « pré-progression » (n = 1 719) ce qui génère de l'incertitude autour de l'estimation de l'utilité associée à l'état de santé post-progression.</p> <p>Une analyse de sensibilité en scénario considérant les questionnaires EQ-5D-5L collectés dans l'essai FORWARD-1 (patientes avec une expression moyenne à élevée des FR<math>\alpha</math>) aurait été intéressante mais n'a pas été fournie par l'industriel, bien que demandée lors de l'échange technique.</p>	
Etat de santé	Utilité (erreur standard)							
Survie pré-progression	0,878 (0,007)							
Survie post-progression	0,815 (0,011)							
<p><b>Estimation des coûts</b></p> <p>Les coûts sont exprimés en €, 2024.</p> <p>– <b>Coûts d'acquisition</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensité de dose relative observée dans l'essai MIRASOL et hypothèse d'absence de partage des flacons.</li> <li>• Valorisation selon le prix revendiqué pour mirv et intra-GHS pour le bras comparateur.</li> </ul> <p>– <b>Coût d'administration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administration exclusivement en hôpital de jour (HDJ).</li> <li>• Valorisation via ENC2022 (GHM 28Z07Z).</li> </ul> <p>– <b>Coût de suivi de la pathologie</b></p>	<p>L'identification, la mesure et la valorisation des ressources consommées est correctement décrite.</p> <p>L'industriel a fait le choix de ne pas inclure les coûts du test Ventana FOLR1 dans l'analyse, en justifiant que les patientes de l'analyse dans les deux bras de traitement sont éligibles à MIRV et ont donc réalisé un test préalable. Cependant, conformément aux recommandations du NICE, le coût du test compagnon aurait dû être intégré dans l'évaluation économique pour le bras MIRV. Toutefois ce coût étant faible, il n'est pas attendu d'impact sur les résultats.</p>	Mineure						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimation de la fréquence des consultations et des actes techniques et identification des examens biologiques et des actes techniques sur la base des recommandations et des experts.</li> <li>• Valorisation via la table nationale de codage de biologique (TNB) et le tarif de la classification commune des actes médicaux (CCAM).</li> </ul> <p>– <b>Coût des traitements ultérieurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répartition observée dans la population ITT de l'essai MIRASOL.</li> <li>• Application d'un coût unique de traitement post-progression par patiente.</li> <li>• Application d'une durée médiane de traitement unique observée après progression pour tous les traitements.</li> </ul> <p>– <b>Evénements indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une hospitalisation est valorisée via ENC2022.</li> </ul> <p>– <b>Transport sanitaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un aller-retour pour chaque administration et un aller simple pour les soins palliatifs ;</li> <li>• Valorisation via le rapport de la cour des comptes de 2019.</li> </ul> <p>– <b>Soins de fin de vie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorisation via ENC2022 (GHM 23Z02Z).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : intensité de dose à 100% (RDCR +14,7%) ; valorisation des traitements ultérieurs à partir des patientes ITT de l'essai MIRASOL (RDCR -1,2%).</i></p>		

### Exploration de l'incertitude

<p><b>Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres</b> (liste complète dans le Tableau )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bornes sélectionnées : bornes des IC95% ou bornes arbitraires (+/- 20%)</li> <li>– Paramètres explorés : surface corporelle, poids idéal ajusté, poids, répartition des traitements dans le bras chimiothérapie, paramètre des fonctions d'extrapolation de la SG et de la SSP, durées de traitement, pourcentage de patientes recevant une ligne de traitement ultérieure, distribution des traitements post-progression, scores d'utilité, désutilités (valeur et durée), coûts, événements indésirables (probabilité).</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité déterministes en scénario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Choix structurants : horizon temporel et taux d'actualisation.</li> </ul>	<p>Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont décrites.</p> <p>Bien que sa portée dans l'exploration de l'incertitude soit limitée, le choix des bornes arbitraires (+/- 20%) a été justifié en l'absence de disponibilité des intervalles de confiance.</p> <p>Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, le recours à une distribution Bêta pour les traitements post-progression plutôt que Dirichlet interroge et n'est pas justifié par l'industriel.</p>	<p>Aucune</p>
---	--	---------------

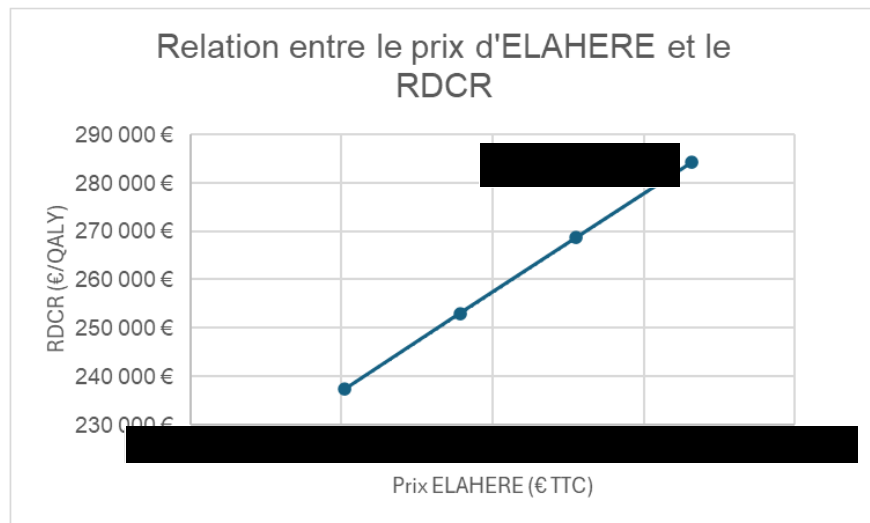
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : caractéristiques de la population simulée documentées à partir de la population ITT de l'essai MIRASOL ; modèles indépendants estimant la SG ; modélisation des événements indésirables ; MMRM prenant en compte les EI ; modèle GEE ; prise en compte d'une intensité de dose ; lignes de traitement ultérieures documentées à partir de la population ITT.</li> </ul> <p><b>Analyse probabiliste</b> (liste complète des variables incluses dans le Tableau )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Caractéristiques de la population simulée (surface corporelle, poids idéal ajusté, poids) : distribution Normale ;</li> <li>– Répartition des traitements dans le bras chimiothérapie : distribution Dirichlet ;</li> <li>– Données d'efficacité extrapolées par distributions paramétriques (paramètres des fonctions) : distribution Normale multivariée ;</li> <li>– Durée de traitement (ELAHERE – exponentielle) : distribution Normale ;</li> <li>– Durée des lignes de traitement ultérieur : distribution Gamma ;</li> <li>– Distribution des traitements post-progression : distribution Bêta ;</li> <li>– Scores d'utilité et désutilités : distribution Bêta ;</li> <li>– Durée de la désutilité : distribution Bêta ;</li> <li>– Coûts : distribution Gamma ;</li> <li>– Probabilité des EI : distribution Bêta.</li> </ul>		

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

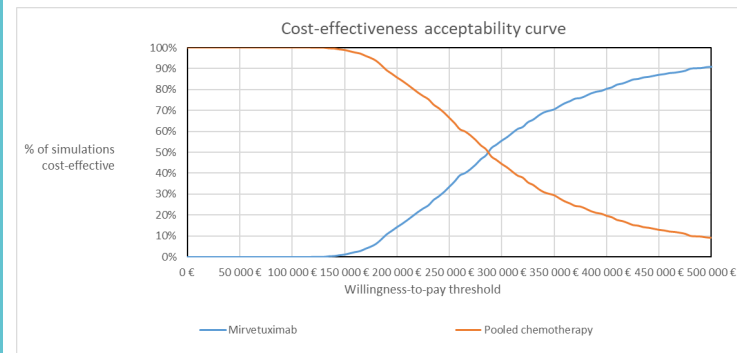
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence									Analyse probabiliste associée
<b>Résultats</b>									La probabilité de 80% pour mirvetuximab soravtansine d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 400 000€/QALY.
Stratégies	Coût total (€)	AVG	QALYs	Δcoûts	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	
Chimiothérapies	30 616 €	1,215	1,013	-	-	-	-	-	<b>Nuage de points</b> 
<b>ELAHERE</b>	<b>128 258 €</b>	<b>1,620</b>	<b>1,357</b>	<b>97 642 €</b>	<b>0,405</b>	<b>0,343</b>	<b>241 085 €</b>	<b>284 289 €</b>	
<b>Variation du RDCR en fonction du prix</b>									
		<b>RDCR (€/QALY)</b>							
Prix mirvetuximab soravtansine █ %		268 647							
Prix mirvetuximab soravtansine █ %		253 005							
Prix mirvetuximab soravtansine █ %		237 363							

## Relation entre le prix et le RDCR



## Courbe d'acceptabilité

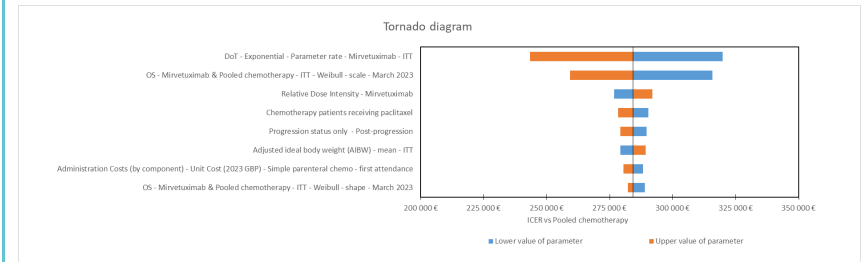


## Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- La durée de traitement : l'utilisation de la fonction exponentielle pour MIRV montre une augmentation du RDCR à 319 737 €/QALY (+12 %) avec la borne haute et, une réduction à 243 314 €/QALY (-14 %) en considérant la borne basse ;
- Les paramètres de survie globale : la borne haute du paramètre entraîne une diminution du RDCR à 259 334 €/QALY (-9%) et la borne basse une augmentation du RDCR à 315 813 €/QALY (+11%) ;
- La dose relative : la borne haute entraîne une augmentation du RDCR à 291 864 €/QALY (+3%) et la borne basse une diminution du RDCR à 276 713 €/QALY (-3%).

## Diagramme en tornade



## Analyses de sensibilité en scénario (variation de 15%)

Analyses de sensibilité en scénario	RDCR (€/QALY)	
Horizon temporel à 3 ans	351 868	+23,8%
Fonction alternative pessimiste du modèle dépendant de la survie globale : Gompertz pour les deux bras de traitement	346 120	+21,8%
Fonction alternative optimiste du modèle dépendant de la survie globale : Exponentielle pour les deux bras de traitement	229 364	-19,3%

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

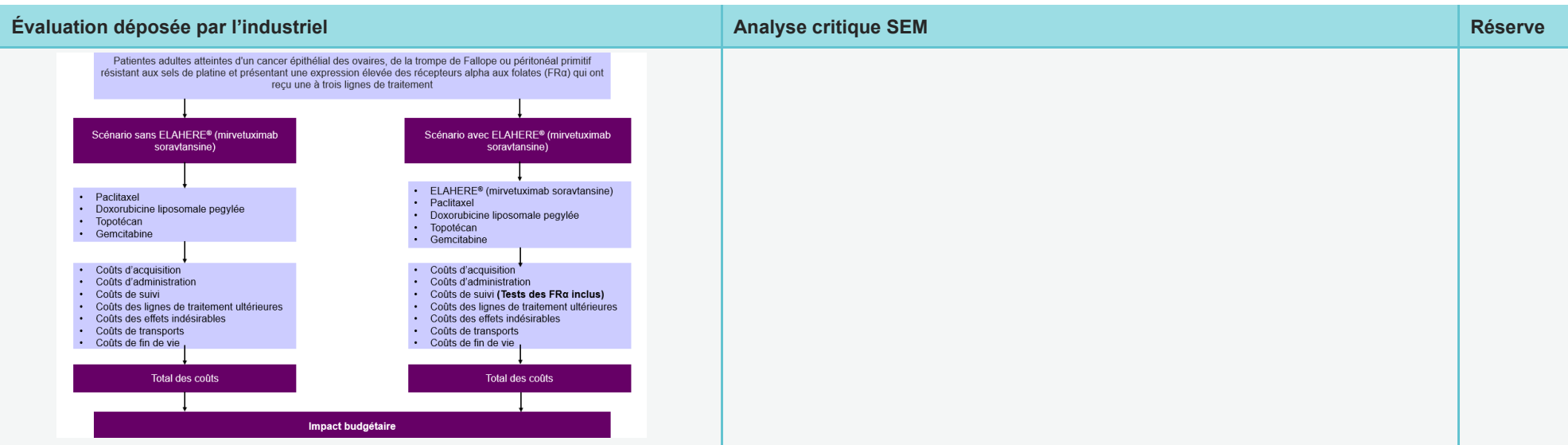
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
Évaluer l'impact budgétaire associé à l'introduction de MIRV dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'indication suivante : « traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures ».	L'objectif formulé est cohérent avec la demande d'inscription et avec l'indication faisant l'objet d'une revendication d'ASMR II.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<b>Horizon temporel</b> : 3 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 5 ans (IB +88,6%).	Le choix d'un horizon temporel à 3 ans est justifié compte-tenu de la stabilisation des parts de marché à partir de l'année 3.	Aucune
<b>Population d'analyse</b> : les patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR $\alpha$ ), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures.	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité.	Aucune
<b>Population cible</b> : – Sources de données : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'institut National du Cancer (INCa) (6) ;</li> <li>• avis de Transparence de RUBRACA du 27 mars 2024 (7) ;</li> <li>• avis de Transparence de ZEJULA du 13 juin 2018 (8) ;</li> <li>• avis d'experts</li> <li>• consortium ORWIC (9)</li> <li>• EPAR (10)</li> </ul>	L'estimation de l'effectif de la population cible est correctement décrite par l'industriel. Une incertitude demeure sur la proportion de patientes réfractaires à une première ligne de traitement à base de sels de platine ainsi que celles recevant une 3 <sup>e</sup> ligne de traitement à base de sels de platine, compte-tenu du recours à des avis d'experts.	Aucune

**Tableau 6. Étapes de calcul et sources de données pour l'estimation de la population cible – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025**

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Pourcentage	Année 1	Source
Incidence annuelle en France du cancer de l'ovaire (2023)	-	5 348 nouveaux cas	L'Institut National du Cancer (INCa) (6)
Proportion des cancers de l'ovaire nouvellement diagnostiqués et épithéliaux	96 %	5 134 nouveaux cas	Avis de Transparence de RUBRACA du 27 mars 2024 (7)
Proportion de haut grade parmi les cancers épithéliaux	90 %	4 621 nouveaux cas	
Proportion de haut grade diagnostiqués à un stade avancé	87 %	4 020 nouveaux cas	
Proportion de haut grade à un stade avancé recevant une CT à base de sels de platine en première ligne	98 %	3 940 nouveaux cas	
Proportion de patientes présentant une rechute dite « sensible »	82,5 %	3 250 nouveaux cas	Avis de Transparence de ZEJULA du 13 juin 2018 (8)
Proportion de patientes dites « réfractaires » à une première ligne de CT à base de sels de platine	4 %	158 nouveaux cas	Avis d'experts
Proportion de patientes résistantes à une 2de ligne de traitement à base de sels de platine	34 %	1 105 nouveaux cas	Avis de Transparence de ZEJULA du 13 juin 2018 (8)

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve												
Proportion de patientes sensibles à une 2 <sup>e</sup> ligne de traitement à base de sels de platine	66 %	2 145 nouveaux cas	Avis de Transparence de ZEJULA du 13 juin 2018 (8)														
Proportion de patientes recevant une 3 <sup>e</sup> ligne de traitement	60 %	1 287 nouveaux cas	Consortium ORWIC (9)														
Proportion de patientes résistantes à une 3 <sup>e</sup> ligne de traitement à base de sels de platine	80 %	1 030 nouveaux cas	Avis d'experts														
Proportion de patientes souffrant d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, résistant aux sels de platine ont une expression élevée des FRα	40 %	Sous-population 1 : 213 patientes  Sous-population 2 : 442 patientes  Sous-population 3 : 412 patientes	EPAR (10)														
<p>Estimation de la population cible de MIRV à environ 1067 patientes en 2023.</p> <p><b>Tableau 7. Projection de la population cible sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1 (2026)</th> <th>Année 2 (2027)</th> <th>Année 3 (2028)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Taux de croissance de la population française (11)</td> <td colspan="3">0,34 %</td> </tr> <tr> <td>Population cible</td> <td>1078</td> <td>1082</td> <td>1085</td> </tr> </tbody> </table>							Année 1 (2026)	Année 2 (2027)	Année 3 (2028)	Taux de croissance de la population française (11)	0,34 %			Population cible	1078	1082	1085
	Année 1 (2026)	Année 2 (2027)	Année 3 (2028)														
Taux de croissance de la population française (11)	0,34 %																
Population cible	1078	1082	1085														

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : NA</i></p>		
<p><b>Scénarios comparés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Monde sans MIRV, intégrant uniquement les autres alternatives de traitement, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel ;</li> <li>• doxorubicine liposomale pégylée ;</li> <li>• topotécan ;</li> <li>• gemcitabine ;</li> </ul> </li> <li>– Monde avec MIRV, mis à disposition dans la stratégie de traitement, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>• MIRV ;</li> <li>• paclitaxel</li> <li>• doxorubicine liposomale pégylée ;</li> <li>• topotécan ;</li> <li>• gemcitabine ;</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Hypothèse simplificatrice : regroupement des chimiothérapies en un bras de traitement unique.</i></p> <p><i>Analyses de sensibilité : NA</i></p>	<p>Les scénarios comparés considérés sont cohérents avec l'objectif de l'analyse.</p> <p>Les options thérapeutiques considérées sont similaires à celles retenues comme comparateurs de l'analyse de l'efficacité.</p>	Aucune
<p><b>Modélisation de l'AIB et hypothèses</b></p>		
<p><b>Structure du modèle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Modèle de cohortes ouvertes (prévalent incident) : chaque année une nouvelle cohorte de patientes incidentes est prise en compte afin d'estimer les coûts totaux de traitement de l'ensemble de la population prévalente dans l'indication.</li> </ul> <p><b>Schéma de l'analyse d'impact budgétaire</b></p>	<p>La structure du modèle est décrite par l'industriel. L'approche retenue de cohortes ouvertes est adaptée à l'histoire naturelle de la pathologie, et sa prise en charge. Elle permet de capter l'effet de MIRV sur l'évolution de la taille de la population rejointe suivie au cours de l'horizon temporel considéré (patients prévalents et incidents).</p>	Aucune



### Parts de marché et population rejointe

L'estimation des parts de marché par l'industriel repose sur les éléments et hypothèses suivants :

- Les parts de marché dans le scénario sans MIRV sont estimées à partir de la base de données CancerMPact ORACLE Life Sciences et recalculées en redistribuant les parts de marché du platine aux stratégies intégrées dans l'analyse.
- Les parts de marché dans le scénario avec MIRV s'appuient sur une hypothèse de diffusion rapide.

**Tableau 8. Distribution des parts de marché sans l'introduction d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025**

Scénario sans ELAHERE	Année 1	Année 2	Année 3
ELAHERE	0 %	0 %	0 %
Paclitaxel	27 %	27 %	27 %

L'estimation des parts de marché dans le scénario « sans ELAHERE » à partir de la base de données CancerMPact ne semble pas refléter de manière fidèle le taux d'utilisation en pratique courante des différentes chimiothérapies :

- En pratique, le paclitaxel semble plus utilisé que la doxorubicine liposomale pegylée (DLP), au regard :
  - des taux d'utilisation observés dans l'essai MIRASOL ;
  - des données issues de l'étude ESME ;
  - des avis d'experts.
- La part de marché relative à la gemcitabine est surestimée compte-tenu de l'arrivée récente des traitements de maintenance, qui ont modifié les pratiques courantes et réduit considérablement l'utilisation de la gemcitabine.

Ainsi, la part de marché modélisée pour la DLP et la gemcitabine est susceptible d'être surestimée. Aucune analyse de sensibilité en scénario considérant des parts de marché alternatives pour les chimiothérapies n'a été réalisée par l'industriel. Toutefois, selon une analyse réalisée par le service, fondée sur le modèle de l'industriel, la modélisation des proportions observées dans l'essai MIRASOL a très peu d'impact sur les résultats.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve																										
Doxorubicine liposomale pégylée	33 %	33 %	33 %																												
Topotécan	10 %	10 %	10 %																												
Gemcitabine	30 %	30 %	30 %																												
<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>																												
<p><b>Tableau 9. Distribution des parts de marché avec l'introduction d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Scénario avec ELAHERE</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELAHERE</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Placitaxel</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Doxorubicine liposomale pégylée</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Topotécan</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>100 %</b></td> <td><b>100 %</b></td> <td><b>100 %</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : parts de marché alternatives avec une prise de marché moins forte pour MIRV (IB -28%) ; parts de marché alternatives avec une prise de marché plus forte pour MIRV (IB +8,25%).</i></p>				Scénario avec ELAHERE	Année 1	Année 2	Année 3	ELAHERE	■	■	■	Placitaxel	■	■	■	Doxorubicine liposomale pégylée	■	■	■	Topotécan	■	■	■	Gemcitabine	■	■	■	<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>
Scénario avec ELAHERE	Année 1	Année 2	Année 3																												
ELAHERE	■	■	■																												
Placitaxel	■	■	■																												
Doxorubicine liposomale pégylée	■	■	■																												
Topotécan	■	■	■																												
Gemcitabine	■	■	■																												
<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>																												

#### 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 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.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les caractéristiques des patientes ;</li> <li>- La survie sans progression ;</li> <li>- La survie globale ;</li> <li>- Les durées de traitement ;</li> <li>- Les EI pris en compte et leur fréquence ;</li> <li>- Les traitements post-progression.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : caractéristiques des patientes françaises de l'essai MIRASOL (IB 0%) ; non prise en compte des EI (IB +1,3%) ;</i></p>		

### Coûts pris en compte

<p>Les coûts suivants ont été pris en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition et d'administration des traitements ;</li> <li>- Coûts liés au test Ventana FOLR1 ;</li> <li>- Coûts de prise en charge des EI ;</li> <li>- Coûts de suivi de la pathologie ;</li> <li>- Coûts des transports ;</li> <li>- Coûts de fin de vie.</li> </ul> <p>Conformément aux recommandations, les coûts ont été valorisés dans la mesure du possible par les tarifs. Il est considéré que toutes les patientes sont prises en charge à 100% dans le cadre de leur Affection Longue Durée (ALD).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : testing costs 0% dans les deux scénarios (IB -0,08%) ; testing costs 100% dans le scénario avec ELAHERE et 15% dans le scénario sans ELAHERE (IB -0,01%) ; absence de prise en compte du partage des flacons (IB -10,7%) ; intensité de dose relative à 100% (IB +11,8%) ; valorisation des traitements post-progression à partir de la population ITT de l'essai MIRASOL (IB -0,3%).</i></p>	<p>Les coûts intégrés dans l'analyse d'impact budgétaire sont cohérents avec l'analyse de l'efficience.</p> <p>L'analyse de sensibilité en scénario explorant l'incertitude relative au test compagnon de MIRV souligne le faible impact de ce paramètre sur les résultats de l'analyse (RDCR 0%).</p>	Aucune
---	--	--------

### Analyses de sensibilité

<p><b>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle</b> (liste complète dans le complément D)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paramètres : nombre de patientes éligibles, parts de marché, coût d'acquisition, durée de traitement, coût de prise en charge, coût des EI.</li> <li>- Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20% ou IC95% des paramètres du modèle lorsque disponible.</li> </ul>	<p>Les analyses de sensibilité déterministes sont décrites.</p> <p>Le choix des bornes arbitraires (+/- 20%) a été justifié en l'absence de disponibilité des intervalles de confiance.</p>	Aucune
---	---	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Analyses de sensibilité en scénario</b> (liste complète dans le complément D)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Horizon temporel ;</li> <li>- Caractéristiques de la population simulée ;</li> <li>- Prise en compte des EI ;</li> <li>- Coût du test Ventanta FOLR1 ;</li> <li>- Coût d'acquisition ;</li> <li>- Intensité de dose ;</li> <li>- Valorisation des traitements post-progression.</li> </ul>		

### 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					
<b>Population rejointe</b>						<b>Analyse de sensibilité déterministe</b>					
Dans le scénario avec ELAHERE, le nombre de patientes traitées en cumulé sur 3 ans est de 3 245 patientes dont [REDACTED] ([REDACTED] % sont traitées par MIRV).						<b>Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe</b>					
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul						
<b>Population cible</b>		1 078	1 082	1 085	3 245						
<b>Scénario SANS ELAHERE</b>											
<b>Population re-jointe</b>	ELAHERE	0	0	0	0						
	Paclitaxel	291	292	293	876						
	DLP	356	357	358	1 071						
	Topotecan	108	108	109	325						
	Gemcitabine	323	325	326	974						
<b>Total</b>		1 078	1 082	1 085	3 245						
<b>Scénario AVEC ELAHERE</b>											
<b>Population re-jointe</b>	ELAHERE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
	Paclitaxel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
	DLP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
	Topotecan	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
	Gemcitabine	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
<b>Total</b>		1 078	1 082	1 085	3 245						
<b>Principales analyses de sensibilité en scénario</b>											
Paramètres de l'AIB	Nom du paramètre dans le modèle	Impact budgétaire borne basse	Variation	Impact budgétaire borne haute	Variation						
<b>Épidémiologie — Nombre de patientes éligibles</b>	Epidemiology— Number of eligible patients ± 20%	274 285 881 €	-20 %	411 428 821 €	20 %						
<b>Part de marché — ELAHERE</b>	Market share— ELAHERE ± 20% <sup>1</sup>	274 467 816 €	-20 %	400 368 406 €	17 %						

## Impact budgétaire

L'impact budgétaire net cumulé à 3 ans lié à l'introduction de MIRV est de 342 857 351 €. Des hausses des dépenses annuelles de 82 M€, 121 M€ et 140 M€ sont estimées aux années 1, 2 et 3 respectivement.

**Tableau 10. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios**

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>Scénario SANS ELAHERE</b>					
<b>Coût des traitements</b>	Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
	Événements indésirables	2 426 203 €	2 435 206 €	2 441 958 €	7 303 366 €
	Tests VENTANA	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi et fin de vie	97 452 288 €	143 244 125 €	158 246 195 €	398 942 608 €
	Lignes ultérieures de traitement	3 438 483 €	2 508 459 €	201 599 €	6 148 540 €
	<b>TOTAL</b>	<b>112 755 818 €</b>	<b>158 301 328 €</b>	<b>171 092 333 €</b>	<b>442 149 479 €</b>
<b>Scénario AVEC ELAHERE</b>					
<b>Coût des traitements</b>	Acquisition	██████████ █	██████████ █	██████████ █	██████████ █ €
	Administration	██████████ █	██████████ █	██████████ █	██████████ █ €

<b>Coût d'acquisition — ELAHERE</b>	Drug acquisition—of elahere ± 20%	282 507 805 €	-18 %	403 206 897 €	18 %
<b>Coût d'acquisition — RDI d'ELAHERE</b>	Drug acquisition — RDI of elahere ± 20% <sup>1</sup>	282 507 805 €	-18 %	383 304 824 €	12 %
<b>Durée du traitement — Durée médiane d'ELAHERE (mois)</b>	Duration of treatment—Median duration of elahere (months) ± 20%	290 774 577 €	-15 %	390 151 640 €	14 %

## Variation du prix d'acquisition de MIRV

Variation de l'impact budgétaire	
Diminution de █	█ %
Diminution de █	█ %
Diminution de █	█ %

Événements indésirables	1 024 002 €	889 671 €	892 138 €	2 805 811 €
Tests VENTANA	86 779 €	87 101 €	87 343 €	261 223 €
Suivi et fin de vie	101 558 260 €	162 283 252 €	191 331 654 €	455 173 167 €
Lignes ultérieures de traitement	2 899 090 €	2 309 916 €	339 161 €	5 548 167 €
TOTAL	195 132 060 €	278 961 409 €	310 913 361 €	785 006 830 €

Tableau 11. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'ELAHERE dans la prise en charge de l'indication évaluée

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
IB lié aux coûts d'administration	██████████	██████████	██████████	██████████
IB lié aux coûts des événements indésirables	-1 402 201 €	-1 545 534 €	-1 549 820 €	-4 497 555 €
IB lié aux coûts du test VENTANA	86 779 €	87 101 €	87 343 €	261 223 €
IB lié au suivi et aux coûts de fin de vie	4 105 972 €	19 039 128 €	33 085 459 €	56 230 559 €

<b>IB lié aux coûts des lignes ultérieures de traitement</b>	-539 393 €	-198 543 €	137 562 €	-600 373 €
<b>IB total</b>	82 376 242 €	120 660 081 €	139 821 027 €	342 857 351 €

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

### 4.1. Objectif et choix structurants

#### 4.1.1. Objectif de l'analyse de l'efficacité

Tableau 12. Synthèse des choix structurants – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Analyse de référence	Analyse de sensibilité
<b>Type d'analyse</b>	Analyse coût-utilité (ACU) Analyse coût efficacité (ACE)	Non
<b>Perspective</b>	Restreinte au système de santé faute de données exhaustives	Non
<b>Horizon temporel</b>	Fixé à 5 ans (considéré comme vie entière pour le bras chimiothérapie) compte tenu de la gravité de la pathologie, l'âge à l'entrée du modèle et la maturité des données cliniques	Oui – 3 ans – 7 ans
<b>Actualisation</b>	2,5 % conformément au guide méthodologique	Oui – 0 % – 4,5 %
<b>Population d'analyse</b>	Population de l'indication	Non
<b>Identification des stratégies à comparer</b>	Non-exhaustivité sur la base des recommandations, de la pratique française, des données cliniques et des experts cliniciens	Non
<b>Méthode d'analyse de sensibilité</b>	Analyse en scénarios déterministe (sélection de paramètres) Analyse déterministe (ensemble des paramètres) Analyse probabiliste (ensemble des paramètres)	NA

## 4.1.2. Population d'analyse

### Identification de sous-populations d'analyse

Figure 1. Forest plot du critère de jugement principal (SSP) de l'essai MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

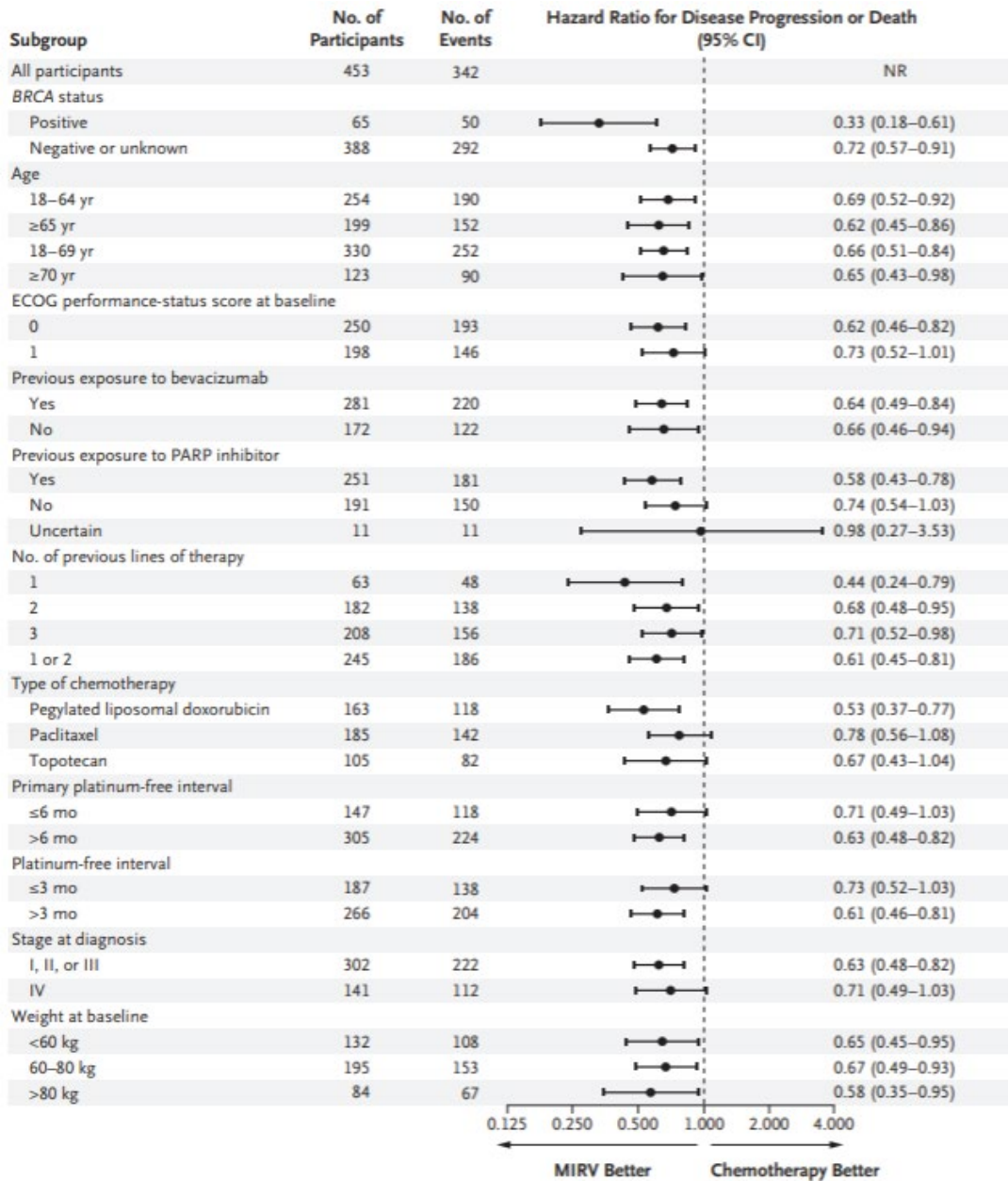
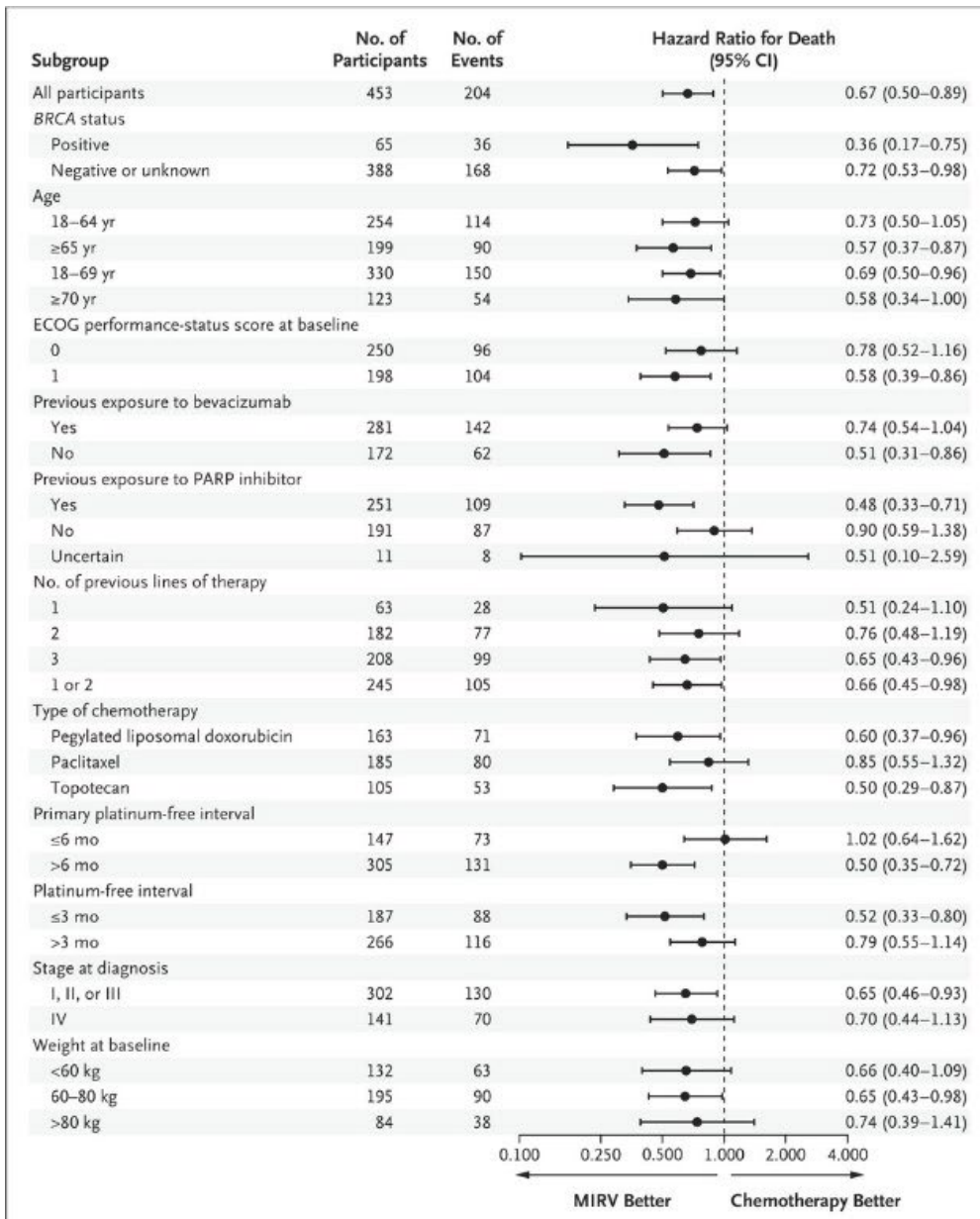


Figure 2. Forest plot du critère de jugement secondaire clé, survie globale, de l'essai MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



### 4.1.3. Interventions comparées

Figure 3. Stratégie thérapeutique selon les recommandations européennes de l'ESMO – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

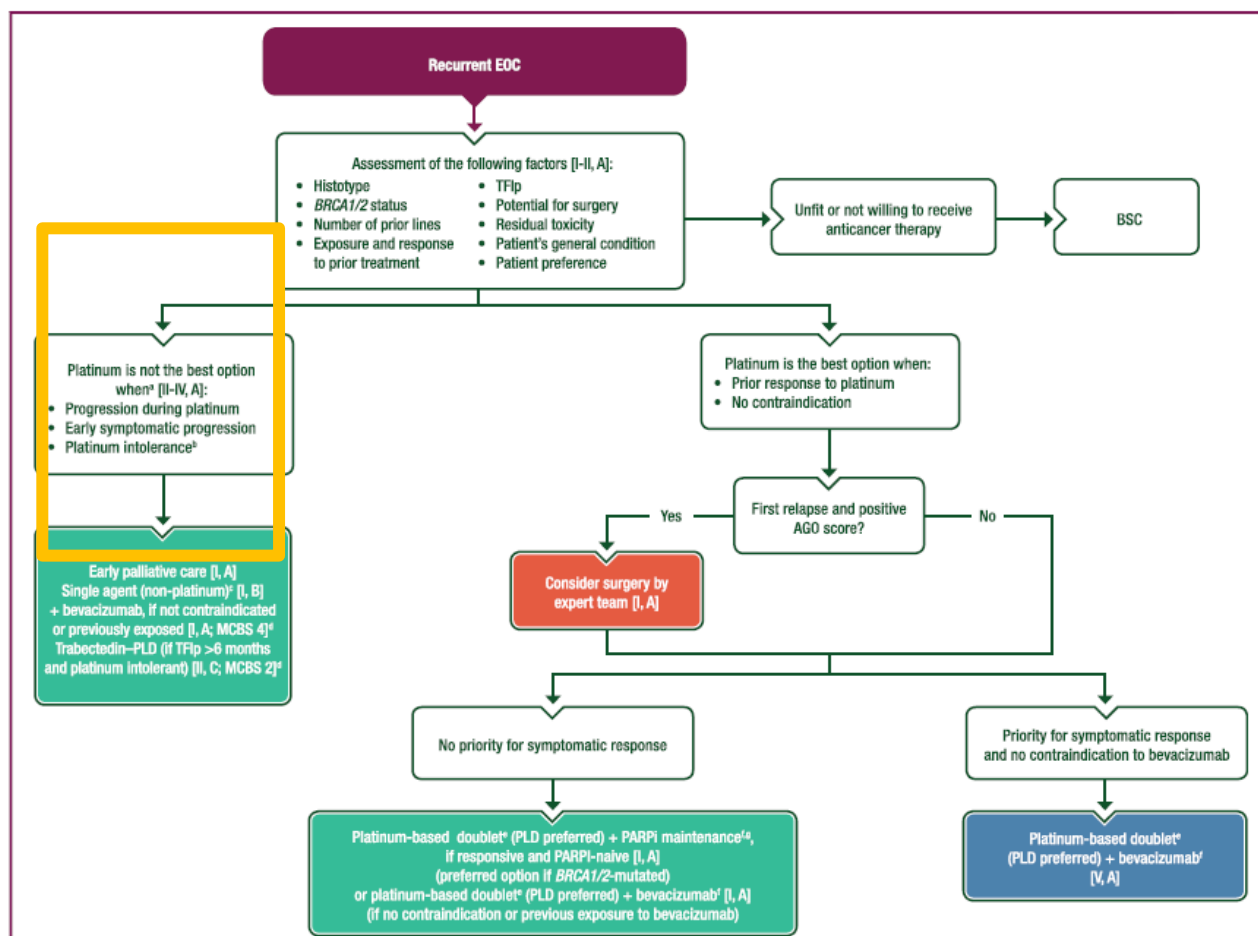


Tableau 13. Exposition antérieure au bevacizumab – Essai MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Référence	ELAHERE	Chimiothérapie	Total
Exposition antérieure au bevacizumab – population ITT	138 sur 227 (61 %)	143 sur 226 (63 %)	281 sur 453 (62 %)
Exposition antérieure au bevacizumab – population française	29 sur 35 (83 %)	37 sur 40 (93 %)	66 sur 75 (88 %)

Tableau 14. Sélection des comparateurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France (Source : ESME (population MIRASOL))	AMM dans l'indication	Recommandation et place dans la stratégie thérapeutique	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Justification	Impact sur la portée de la conclusion+
Paclitaxel	37,9 % (paclitaxel seul) + 38,6 % (docetaxel ou paclitaxel)	Carcinome de l'ovaire, en traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.	Oui, plusieurs rechutes	Essai MIRASOL	Inclus	Recommandation et avis d'experts	Inclus
doxorubicine liposomale pégylée (DLP)	26,5 %	Traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de 1re intention à base de platine.	Oui, plusieurs rechutes				
Topotécan	9,2 %	Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.	Oui, plusieurs rechutes				
Gemcitabine	18,7 %	Non	Oui, plusieurs rechutes	Similaire aux monochimiothérapies			

Bevacizumab + chimiothérapie	13,4 %*	En association au paclitaxel, au topotécane, ou à la doxorubicine liposomale pégylée est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapies et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. »	Oui, première rechute précoce	Essai AURELIA	Exclus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations et pratiques françaises</li> <li>- Absence de données robuste d'efficacité sur une population similaire</li> <li>- Absence d'efficacité sur la survie globale</li> </ul>	Impact marginal compte tenu de l'absence d'impact sur la survie globale et de l'augmentation des coûts d'acquisition
------------------------------	---------	--	-------------------------------	---------------	--------	---	--

\*Taux d'utilisation en première rechute résistante aux sels de platine. Les données disponibles montrent une absence d'utilisation lors des rechutes suivantes. Ce taux est également à mettre en regard la période d'inclusion et d'analyse des données de l'étude, l'arrivée de bevacizumab sur le marché, et les évolutions des pratiques cliniques attendues au fil du temps.

## 4.2. Modélisation

### 4.2.1. Population simulée

Tableau 15. Population française de l'essai MIRASOL et transposabilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Population simulée : Essai MIRASOL population ITT		Population française essai MIRASOL	
	ELAHERE	Chimiothérapie	ELAHERE	Chimiothérapie
Total patiente	227	226	35	40
Âge (années)				
Moyenne (ET)	63,3 (9,85)	62,3 (9,30)	66,7 (11,28)	61,6 (11,75)
Médiane	64	62	69	64
Min, Max	32, 88	29, 87	32, 80	29, 79
Poids (kg)				
Moyenne (ET)	68,47 (15,329)	69,24 (15,731)	64,23 (10,883)	63,18 (12,862)
Médiane	65,00	66,60	63,50	60,00
Min ; Max	39,0 ; 122,7	39,1 ; 130,4	47,0 ; 90,0	48,0 ; 115,0
Poids idéal (AIBW) (kg)				
Moyenne (ET)	59,05 (8,28)	-	57,07 (6,12)	-
Médiane	58,30	-	57,000	-
Min, Max	39,10 ; 84,80	-	44,90 ; 70,20	-
Groupe d'âge n (%)				
18-64	120 (53)	134 (59)	8 (23)	21 (53)
>=65	107 (47)	92 (41)	27 (77)	19 (48)
Diagnostic principal, n (%)				
Ovaire épithélial	182 (80)	182 (81)	31 (89)	37 (93)
Trompe de Fallope	27 (12)	23 (10)	0	1 (3)
Péritonéal primitif	16 (7)	20 (9)	4 (11)	2 (5)
Autre	2 (<1)	1 (<1)	0	0
Mutations BRCA, n (%)				
Positif	29 (13)	36 (16)	6 (17)	4 (10)
BRCA1	24 (11)	29 (13)	5 (14)	4 (10)
BRCA2	9 (4)	7 (3)	2 (6)	0
Négatif/Inconnu	198 (87)	190 (84)	29 (83)	36 (90)
Stade au diagnostic initial, n (%)				
Stade IA - IIA	7 (3)	1 (<1)	2 (6)	0

	Population simulée : Essai MIRASOL population ITT		Population française essai MIRASOL	
Stade IIB - IIC	2 (<1)	8 (4)	1 (3)	1 (3)
Stade IIIA	14 (6)	16 (7)	1 (3)	1 (3)
Stade IIB	16 (7)	11 (5)	1 (3)	1 (3)
Stade IIIC	107 (47)	120 (53)	15 (43)	25 (63)
Stade IV	76 (33)	65 (29)	9 (26)	10 (25)
Manquant	5 (2)	5 (2)	4 (11)	3 (8)
Nombre de lignes de traitement antérieures, n (%)				
1	29 (13)	34 (15)	4 (11)	6 (15)
2	90 (40)	88 (39)	15 (43)	13 (33)
3	108 (48)	104 (46)	16 (46)	21 (53)
Chirurgie liée au cancer antérieure, n (%)				
Oui	219 (96)	210 (93)	32 (91)	36 (90)
Non	8 (4)	16 (7)	3 (9)	4 (10)
Exposition antérieure au bevacizumab, n (%)				
Oui	138 (61)	143 (63)	29 (83)	37 (93)
Non	89 (39)	83 (37)	6 (17)	3 (8)
Exposition antérieure au PARPi, n (%)				
Oui	124 (55)	127 (56)	27 (77)	27 (68)
Non	97 (43)	94 (42)	8 (23)	12 (30)
Incertain	6 (3)	5 (2)	0	1 (3)
Statut de performance ECOG, n (%)				
0	130 (57)	120 (53)	20 (57)	17 (43)
1	97 (43)	101 (45)	15 (43)	20 (50)
2	0	3 (1)	0	3 (8)
Manquant	0	2 (<1)	0	0
Nouvelle thérapie anticancéreuse				
Nombre de patientes, n (%)				
Nouvelle thérapie anticancéreuse	118 (52,0)	126 (55,8)	20 (57,1)	22 (55,0)
Taxane	58 (25,6)	42 (18,6)	2 (5,7)	2 (5,0)
TOPO	10 (4,4)	11 (4,9)	2 (5,7)	8 (20,0)
Composés de platine	25 (11,0)	27 (11,9)	5 (14,3)	3 (7,5)
Anthracyclines	33 (14,5)	18 (8,0)	7 (20,0)	11 (27,5)
Chimiothérapie (autre)	32 (14,1)	38 (16,9)	2 (5,7)	2 (5,0)

	Population simulée : Essai MIRASOL population ITT		Population française essai MIRASOL	
Bevacizumab	29 (12,8)	25 (11,1)	1 (2,9)	1 (2,5)
Hormonothérapie	4 (1,8)	5 (2,2)	0	1 (2,5)
Inhibiteurs de kinase	6 (2,6)	7 (3,1)	0	0
Mirvetuximab soravtansine	0	9 (4,0)	0	1 (2,5)
PARPi	5 (2,2)	7 (3,1)	0	2 (5,0)
Inhibiteurs PD-11/ PD-L1	8 (3,5)	13 (5,8)	9 (25,7)	8 (20,0)
Gemcitabine	37 (16,3)	48 (21,2)	3 (8,6)	2 (5,0)
Autre	12 (5,3)	22 (9,7)	20 (57,1)	22 (55,0)

**Tableau 16. Transposabilité de la population de l'essai MIRASOL à la population française – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025**

	Essai MIRASOL population ITT		ESME	
	ELAHERE	Chimiothérapie	Population 2 (Population HGSOC avancé résistant aux sels de platine (définition de la recommandation))	Population 3 (Population HGSOC avancé résistant aux sels de platine (définition de la MIRASOL))
Total patiente	227	226	786	759

Âge (années)

Moyenne (ET)	63,3 (9,85)	62,3 (9,30)	65,2 (10,7)	65,2 (10,7)
Médiane	64	62	67	67
Min, Max	32, 88	29, 87	23, 92	23, 92

Groupe d'âge n (%)

18-64	120 (53)	134 (59)	343 (43,6)	332 (43,7)
>=65	107 (47)	92 (41)	443 (56,4)	427 (56,3)

Diagnostic principal, n (%)

Ovaire épithélial	182 (80)	182 (81)	NA	NA
Trompe de Fallope	27 (12)	23 (10)	NA	NA
Péritonéal primitif	16 (7)	20 (9)	NA	NA
Autre	2 (<1)	1 (<1)	NA	NA

Mutations BRCA, n (%)

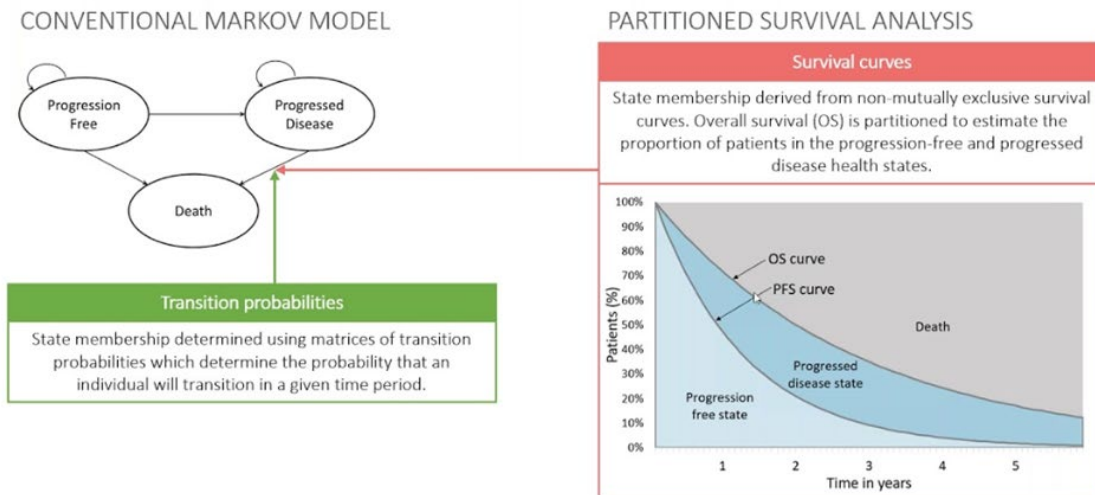
Positif	29 (13)	36 (16)	67 (14,5)	66 (14,6)
BRCA1	24 (11)	29 (13)	58 (12,4)	57 (12,5)
BRCA2	9 (4)	7 (3)	9 (2,0)	9 (2,0)
Négatif/Inconnu	198 (87)	190 (84)	461 (87,3)	451 (87,2)

	Essai MIRASOL population ITT		ESME	
Stade au diagnostic initial, n (%)				
Stade IA - IIA	7 (3)	1 (<1)	0	0
Stade IIB - IIC	2 (<1)	8 (4)	0	0
Stade IIIA	14 (6)	16 (7)	537 (68,3)	520 (68,5)
Stade IIIB	16 (7)	11 (5)		
Stade IIIC	107 (47)	120 (53)		
Stade IV	76 (33)	65 (29)	249 (31,7)	239 (31,5)
Manquant	5 (2)	5 (2)	0	0
Nombre de lignes de traitement antérieures, n (%)				
1	29 (13)	34 (15)	183 (23,3)	156 (20,6)
2	90 (40)	88 (39)	407 (51,8)	407 (53,6)
3	108 (48)	104 (46)	196 (24,9)	196 (25,8)
Meilleure réponse à la dernière ligne, n (%)				
Réponse complète	19 (8)	26 (12)	NA	NA
Réponse partielle	77 (34)	68 (12)	NA	NA
Maladie stable	46 (20)	56 (25)	NA	NA
Non évaluable	75 (33)	67 (30)	NA	NA
Inconnu	0	1 (<1)	NA	NA
Non applicable	4 (2)	6 (3)	NA	NA
Chirurgie liée au cancer antérieure, n (%)				
Oui	219 (96)	210 (93)	NA	NA
Non	8 (4)	16 (7)	NA	NA
Exposition antérieure au bevacizumab, n (%)				
Oui	138 (61)	143 (63)	459 (58,4)	452 (59,6)
Non	89 (39)	83 (37)	327 (41,6)	307 (40,4)
Exposition antérieure au PARPi, n (%)				
Oui	124 (55)	127 (56)	140 (17,8)	139 (18,3)
Non	97 (43)	94 (42)	646 (82,2)	620 (81,7)
Incertain	6 (3)	5 (2)	0	0
Statut de performance ECOG, n (%)				
0	130 (57)	120 (53)	98 (23,2)	97 (23,3)
1	97 (43)	101 (45)	224 (53,1)	220 (52,9)
2	0	3 (1)	78 (18,5)	78 (18,8)

	Essai MIRASOL population ITT		ESME	
3	NA	NA	22 (5,2)	21 (5,0)
Manquant	0	2 (<1)	0	0

#### 4.2.2. Structure du modèle

Figure 4. Présentation schématique du modèle AUC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



Abréviations : PFS, progression-free survival (survie sans progression) ; OS, overall survival (survie globale)

## 4.2.3. Intégration des données cliniques

### 4.2.3.1. Méthodes retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

#### Sélection des sources pour l'efficacité

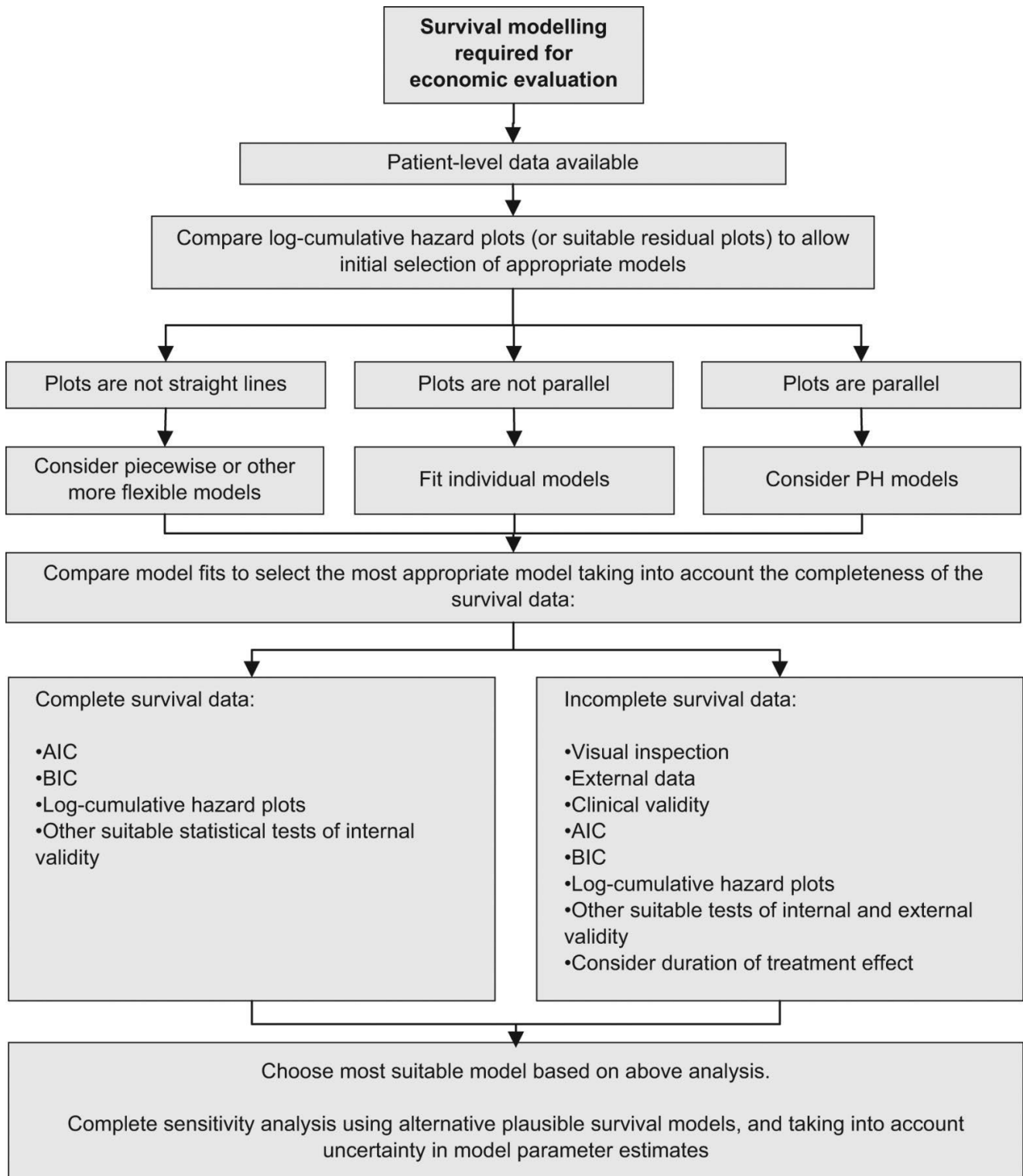
Tableau 17. Synthèse des données cliniques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	MIRV N=227	IC Chemo N=226
<b>Survie Sans Progression</b>		
Nombre de patientes présentant un événement, n (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Progression radiologique	163 (71,8)	150 (66,4)
Décès	13 (5,7)	16 (7,1)
Nombre de patientes censurées, n (%)	51 (22,5)	60 (26,5)
Médiane (mois) [IC95%]	5,62 [4,34 ; 5,95]	3,98 [2,86 ; 4,47]
Modèle de Cox, HR [IC95%]	0,65 [0,521; 0,808]	
Test du log-rank, p	< 0,0001	
<b>Survie Globale</b>		
Nombre de patientes décédées, n (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Nombre de patientes censurées, n (%)	137 (60,4)	112 (49,6)
Médiane (mois) [IC95%]	16,46 [14,46 ; 24,57]	12,75 [10,91 ; 14,36]
Modèle de Cox, HR [IC95%]	0,67 [0,504; 0,885]	
Test du log-rank, p	0,0046	

Abréviations : + = censuré ; IC = intervalle de confiance

## Méthode d'estimation de l'efficacité

Figure 5. Algorithme de sélection des modèles et fonction d'extrapolation (5) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



## Données intégrées dans le modèle

### Extrapolation des courbes de survie globale (SG)

Figure 6. Log cumulative hazard de la SG – ELAHERE VS Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

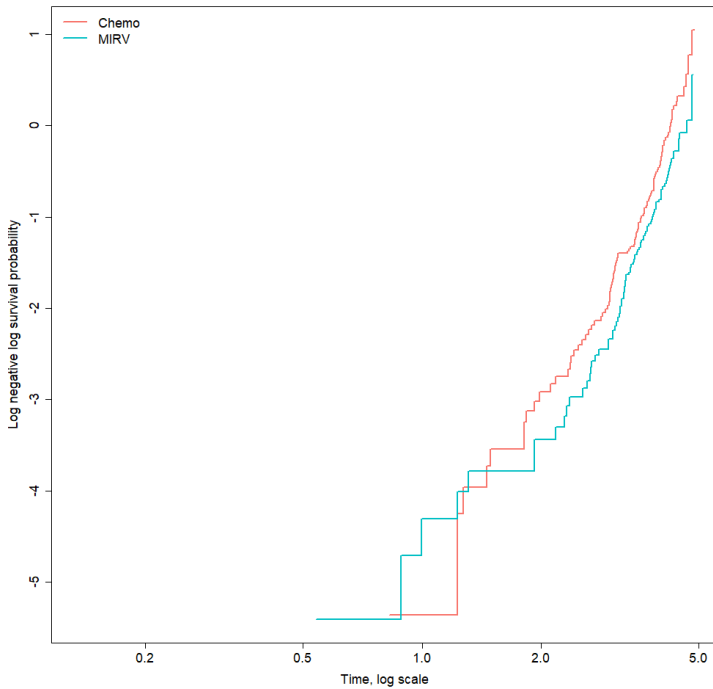
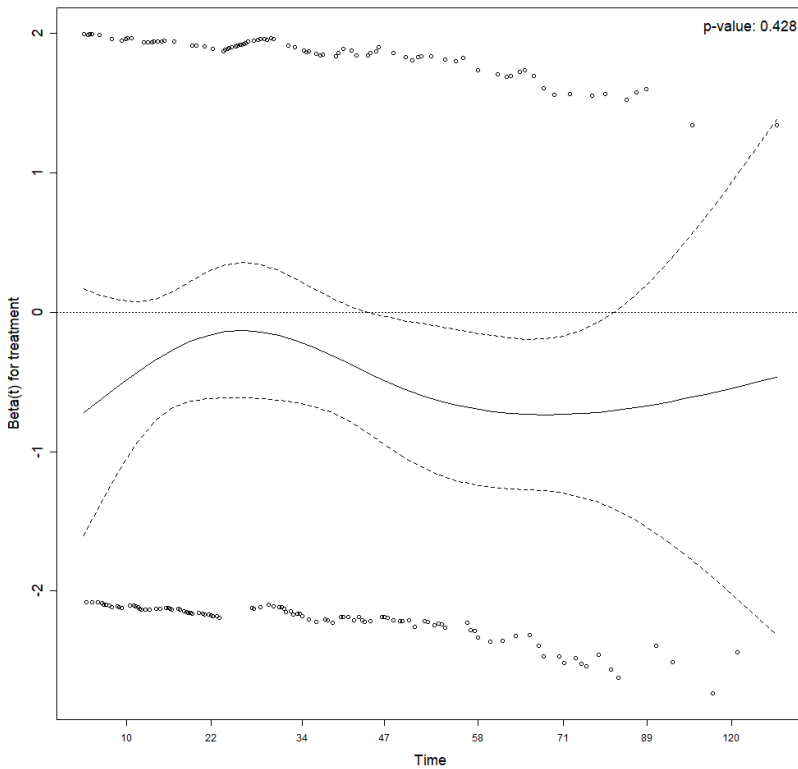
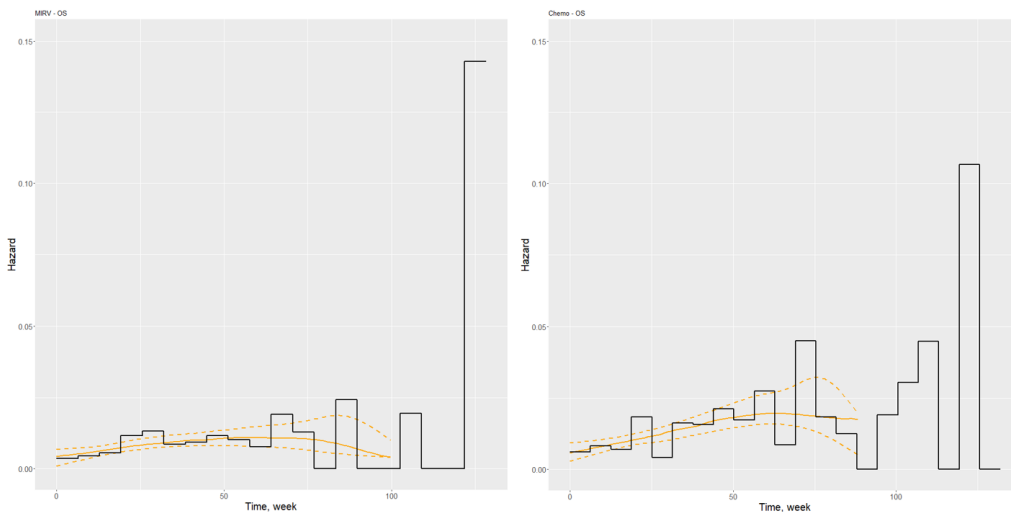


Figure 7. Résidus de Schoenfeld pour la SG – ELAHERE VS Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



**Figure 8. Évolution au cours du temps des risques instantanés observés pour la SG - à gauche ELAHERE et à droite chimiothérapie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025**



**Figure 9. Évolution du risque dans le temps pour la SG (Hazard over time plot) — ELAHERE VS Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025**

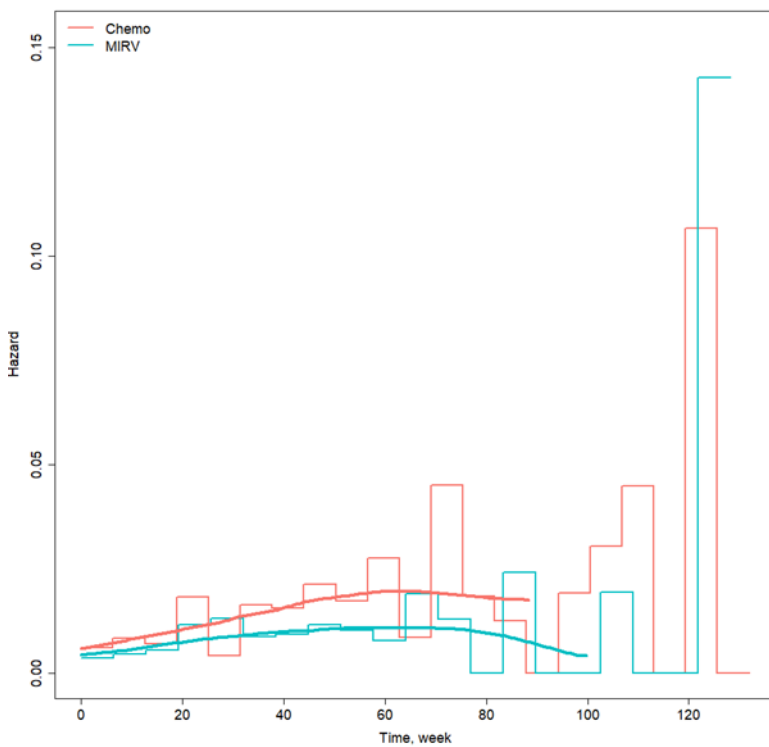


Figure 10. Extrapolation de la courbe de survie globale, modèle dépendant — ELAHERE — source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

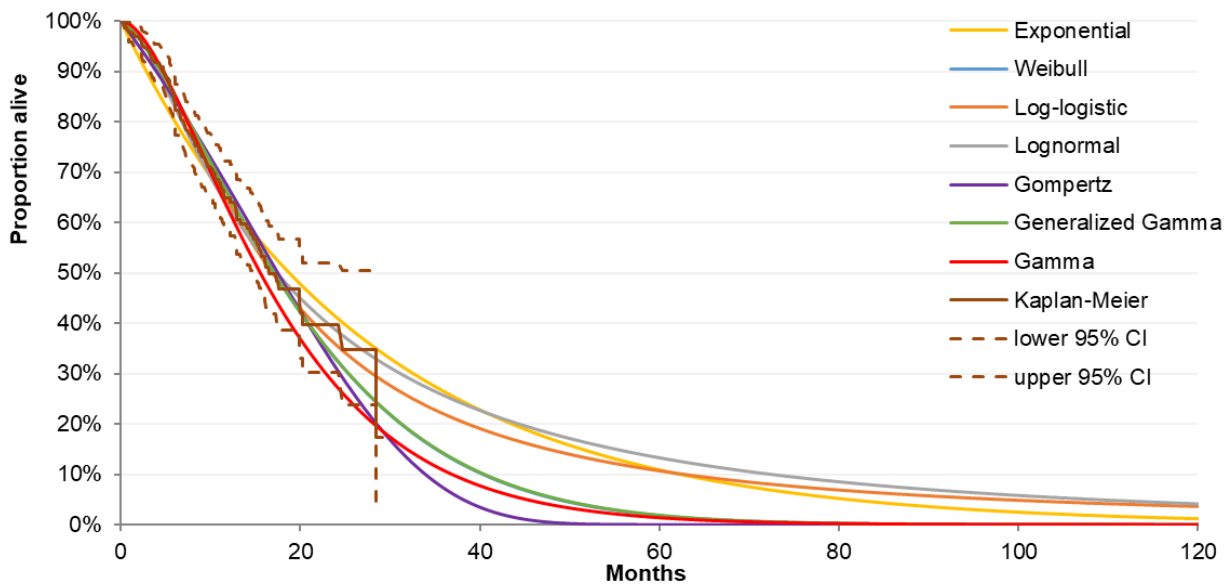


Figure 11. Extrapolation de la courbe de survie globale, modèle dépendant — Chimiothérapies — source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

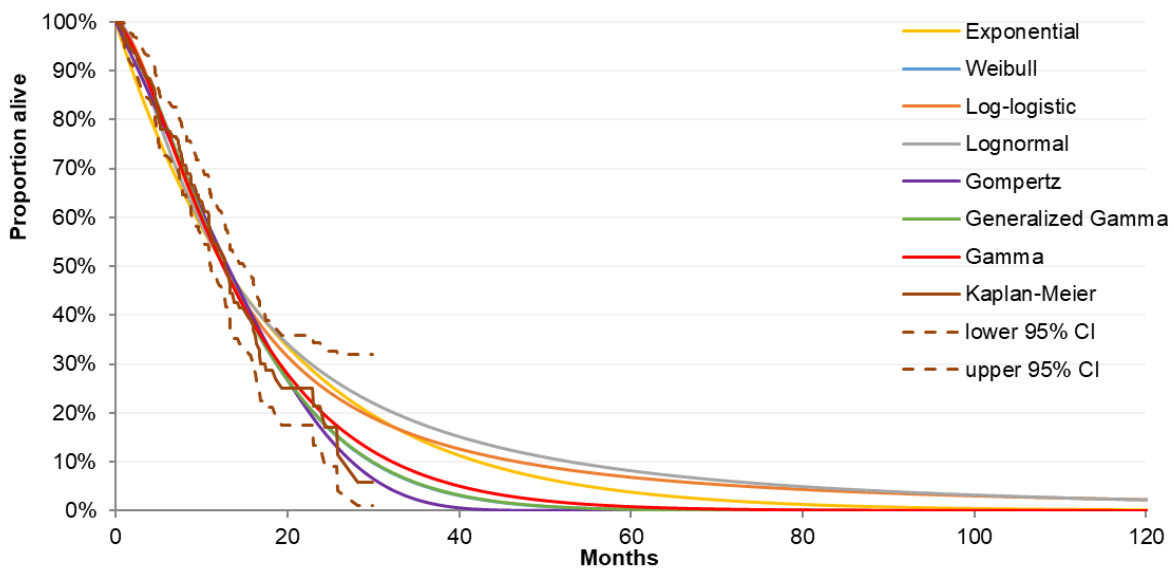


Figure 12. Risques instantanés au cours du temps en fonction des modèles dépendants – survie globale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

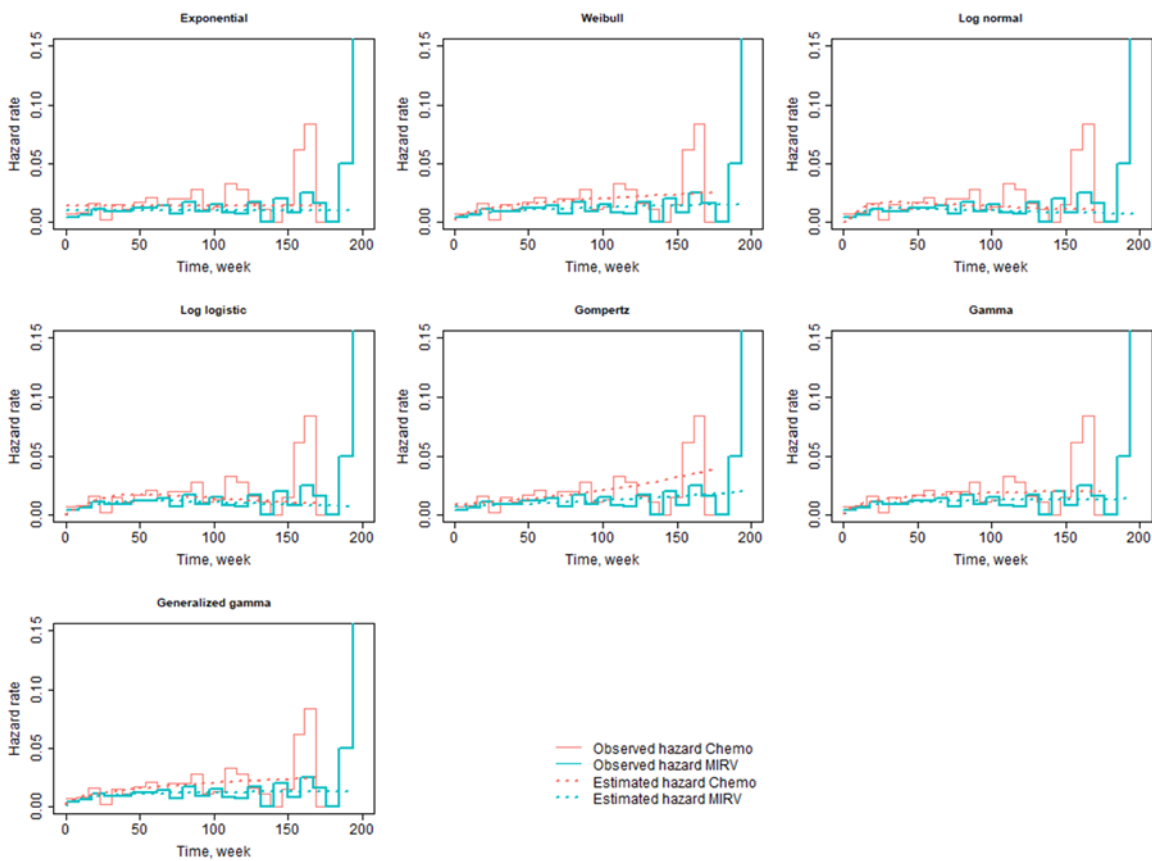


Tableau 18. Ajustement des fonctions aux données pour la survie globale — ELAHERE & Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Fonction paramétrique	AIC (rang)	BIC (rang)
Exponentielle	2268,5 (7)	2276,7 (7)
Weibull	2242,3 (1)	2254,6 (1)
Log-logistic	2248,2 (4)	2260,5 (3)
Log-normale	2259,0 (6)	2271,3 (6)
Gompertz	2250,2 (5)	2262,6 (5)
Gamma	2242,8 (2)	2255,2 (2)
Gamma généralisée	2244,3 (3)	2260,7 (4)

Abréviations : AIC = Akaike information criterion ; BIC = Bayesian information criterion

Figure 13. Évolution des risques instantanés – survie globale fonction Weibull – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

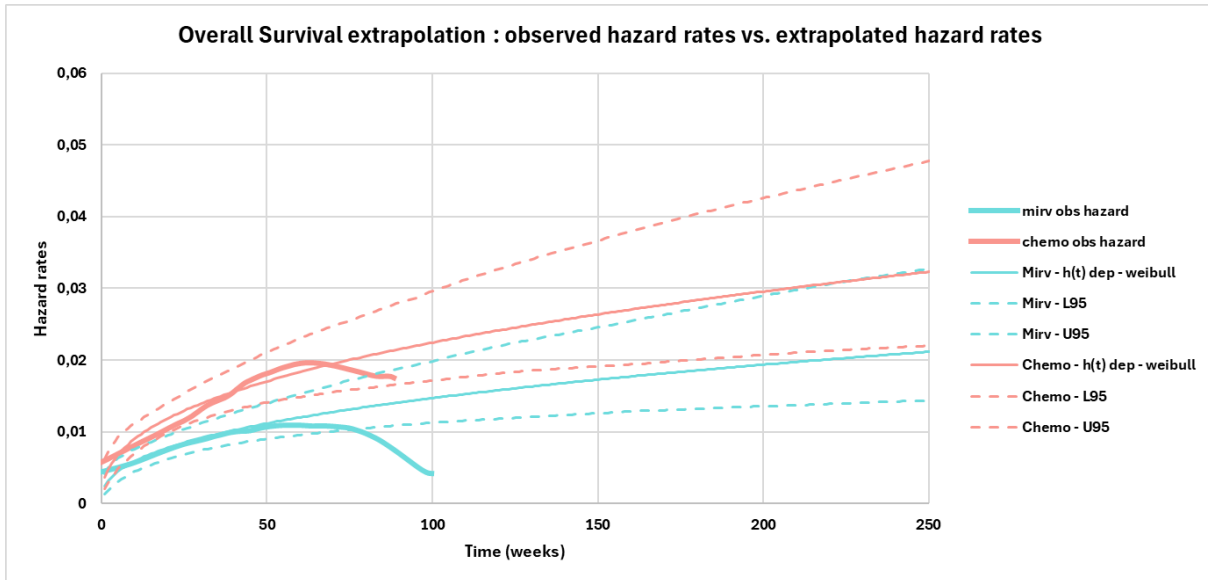


Figure 14. Estimation du HR modélisé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

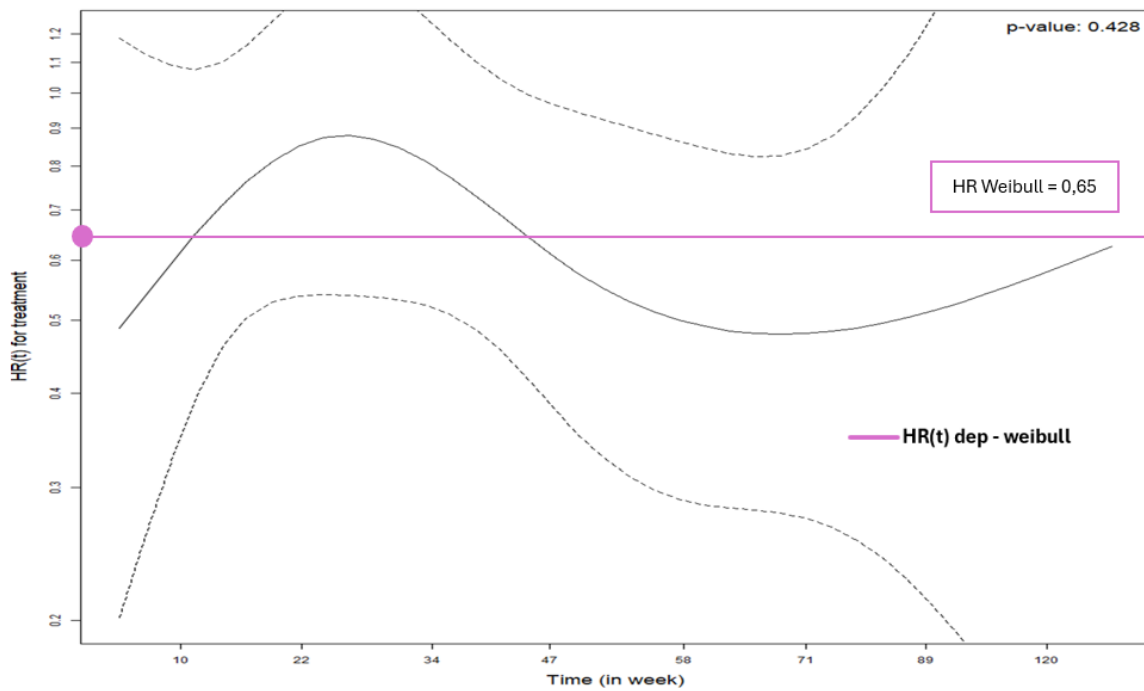
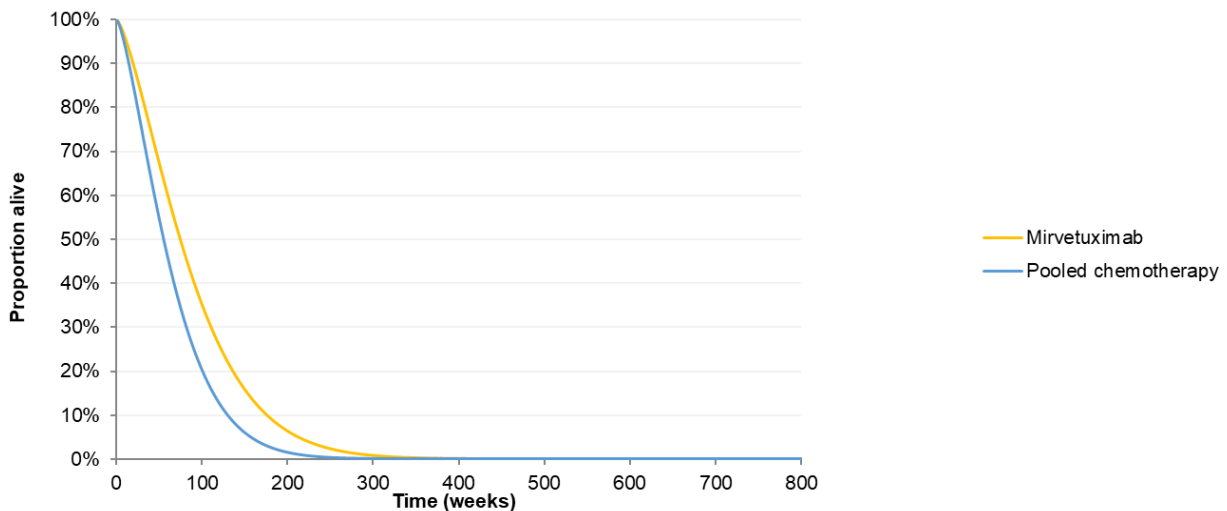


Tableau 19. Proportion de patientes en vie au cours du temps — Fonction Weibull – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Mois	Années	ELAHERE Weibull	Bras chimiothérapies Weibull
0	0	100,0 %	100,0 %
2	1	96,4 %	94,6 %
3	1	94,1 %	91,1 %
4	1	91,5 %	87,4 %
5	1	88,1 %	82,4 %
6	1	85,2 %	78,3 %
12	1	65,6 %	52,5 %
18	2	47,6 %	32,1 %
24	2	32,9 %	18,3 %
30	3	22,7 %	9,9 %
36	3	14,1 %	5,0 %
42	4	8,8 %	2,5 %
48	4	5,4 %	1,1 %
54	5	3,2 %	0,5 %
60	5	1,8 %	0,2 %

Figure 15. Analyse de référence — Extrapolation de la courbe de survie globale avec la fonction Weibull – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



## Extrapolation des courbes de survie sans progression (SSP)

Figure 16. Extrapolation de la courbe de survie sans progression — ELAHERE — source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

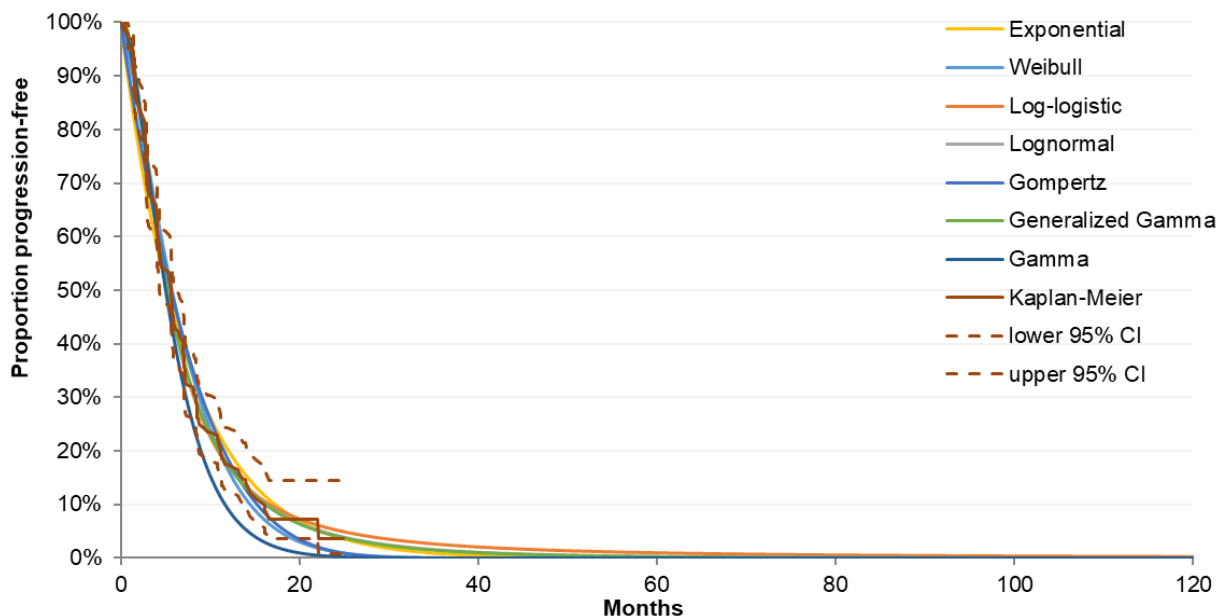
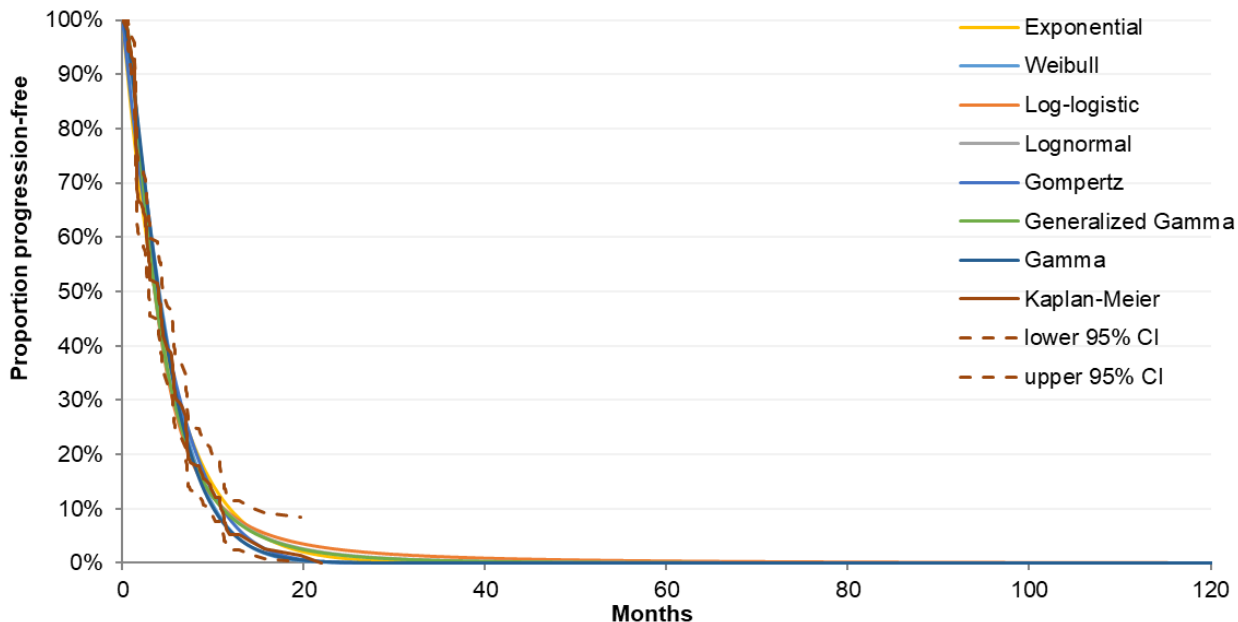


Figure 17. Extrapolation de la courbe de survie sans progression — Chimiothérapies — source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



**Tableau 20. Ajustement des fonctions aux données pour la survie sans progression — ELAHERE & Chimiothérapies**  
 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

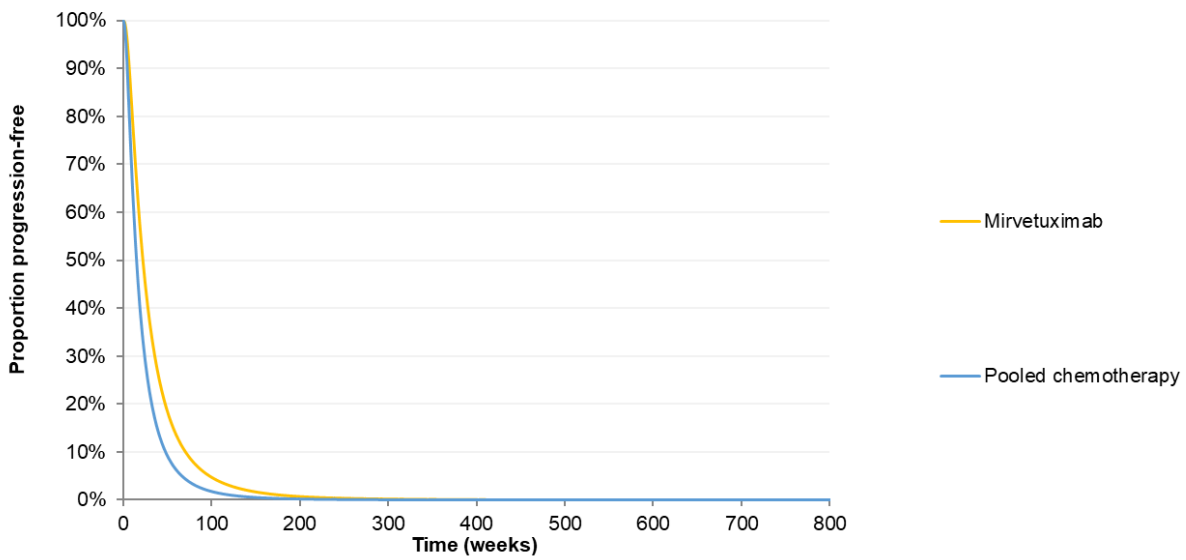
Fonction paramétrique	AIC (rang)	BIC (rang)
Exponentielle	1580,6 (7)	1584,0 (6)
Weibull	1563,6 (5)	1570,4 (5)
Log-logistic	1551,3 (2)	1558,2 (2)
Log-normale	1549,8 (1)	1556,7 (1)
Gompertz	1578,2 (6)	1585,1 (7)
Gamma	1557,5 (4)	1564,4 (4)
Gamma généralisée	1551,4 (3)	1561,7 (3)

Abréviations : AIC = Akaike information criterion ; BIC = Bayesian information criterion

**Tableau 21. Proportion de patientes dans l'état survie sans progression au cours du temps — Fonction Log-normale**  
 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Mois	Années	ELAHERE Log-normale	Bras chimiothérapies Log-normale
0	0	100,0 %	100,0 %
2	1	84,8 %	72,5 %
3	1	73,1 %	57,4 %
4	1	62,5 %	45,5 %
5	1	51,2 %	34,4 %
6	1	43,7 %	27,8 %
12	1	17,5 %	8,6 %
18	2	8,2 %	3,4 %
24	2	4,4 %	1,6 %
30	3	2,6 %	0,8 %
36	3	1,5 %	0,5 %
42	4	1,0 %	0,3 %
48	4	0,6 %	0,2 %
54	5	0,4 %	0,1 %

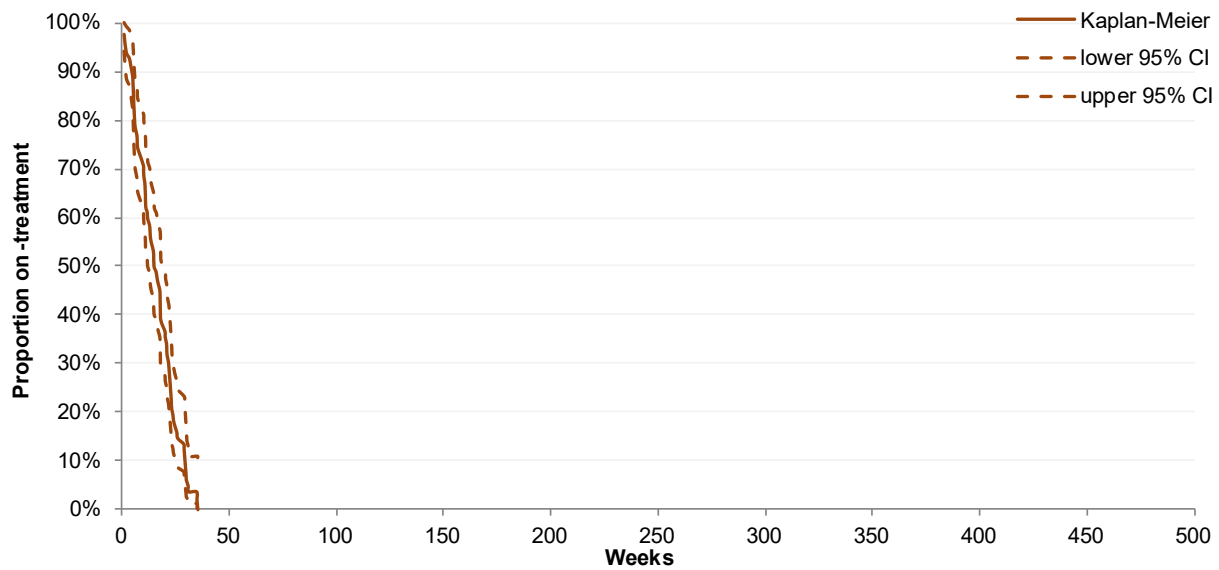
Figure 18. Analyse de référence — Extrapolation de la courbe de survie sans progression avec la fonction Log-normale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



### Extrapolation des courbes de durée de traitement (DT)

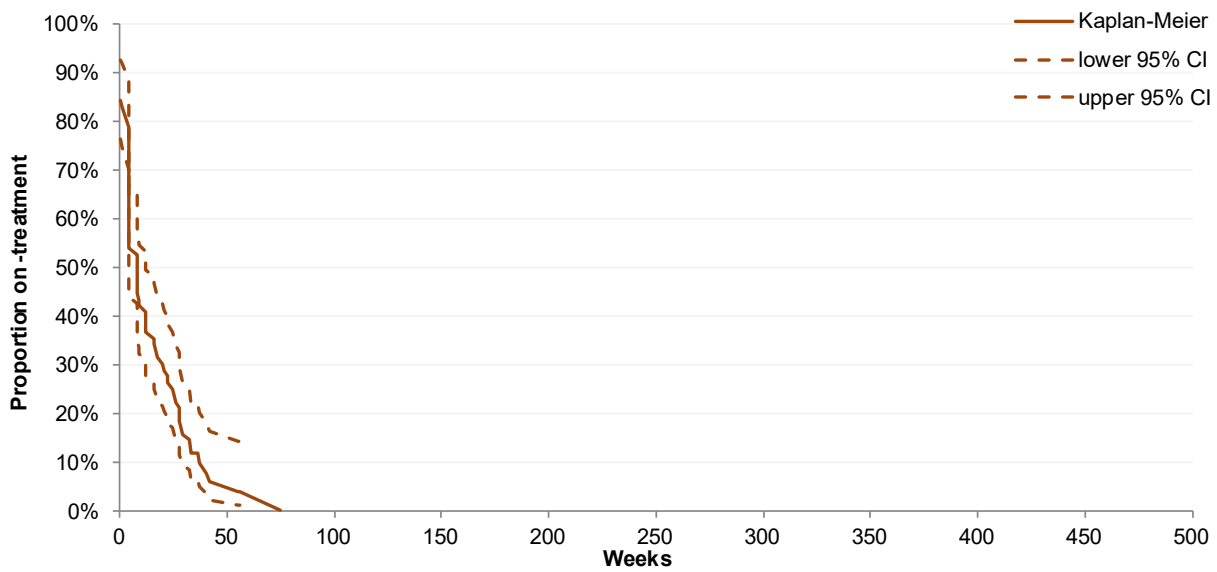
#### Durée de traitement des chimiothérapies

Figure 19. Courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement - Paclitaxel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



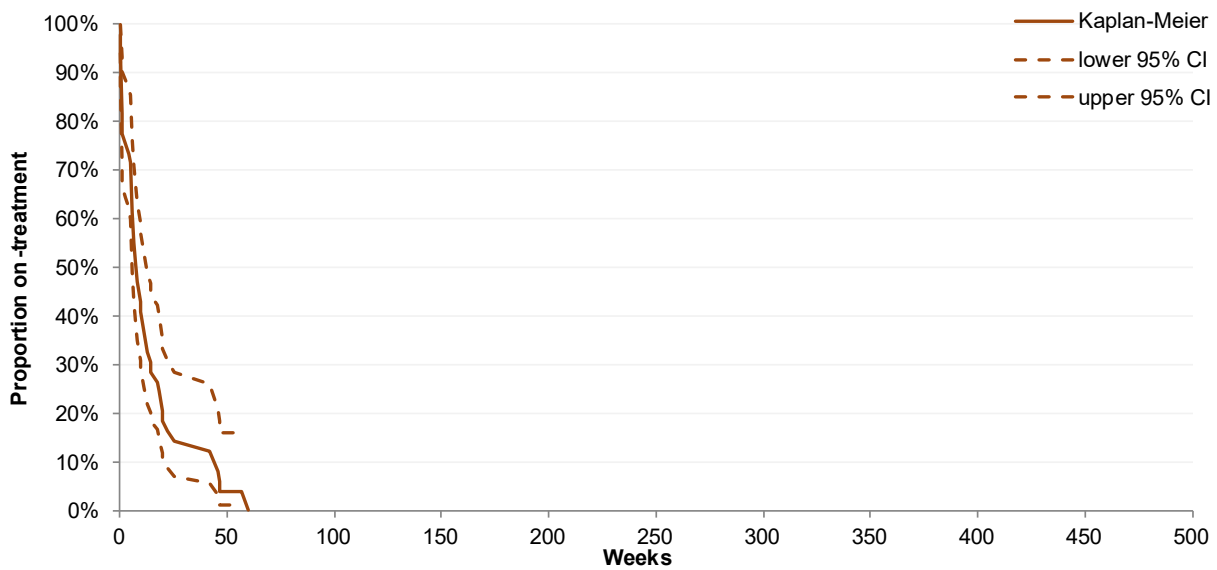
Abréviation : CI, confidence interval;

Figure 20. Courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement - DLP – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



Abréviation : CI, confidence interval ; DLP : doxorubicine liposomale pégylée

Figure 21. Courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement - Topotecan – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



Abréviation : CI, confidence interval

## Durée de traitement ELAHERE

Figure 22. Extrapolation de la durée de traitement - ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

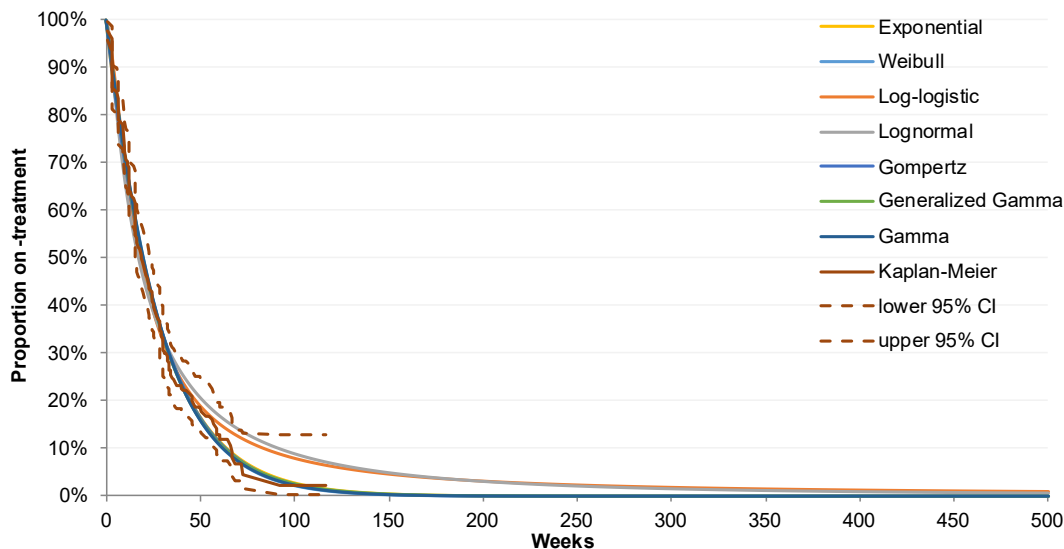


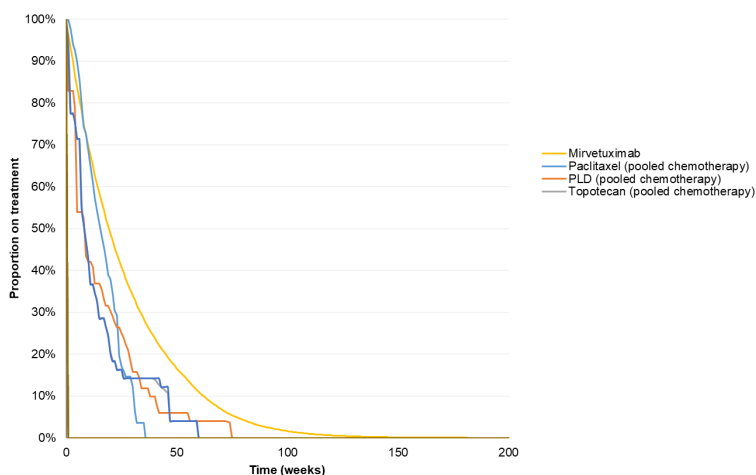
Tableau 22. Ajustement des fonctions aux données pour la durée de traitement - ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Fonction paramétrique	AIC (rang)	BIC (rang)
Exponentielle	1612,1 (1)	1615,4 (1)
Weibull	1613,3 (3)	1620,1 (3)
Log-logistique	1620,1 (6)	1626,9 (6)
Log-normale	1640,5 (7)	1647,2 (7)
Gompertz	1614,0 (4)	1620,8 (4)
Gamma	1613,1 (2)	1619,8 (2)
Gamma généralisée	1615,0 (5)	1625,1 (5)

Abréviations : AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; SG, survie globale

## Conclusion sur la prise en compte des durées de traitement

Figure 23. Analyse de référence – durée de traitement



#### 4.2.3.2. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

##### Événements indésirables

Tableau 23. Événements indésirables de grade  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 5$  % des patientes dans au moins un des groupes de traitement), population de tolérance – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Système de classe d'organe (SOC)	ELAHERE N=218	Chimiothérapie N=207
Terme préférentiel (PT)		
El de grade $\geq 3$ rapportés par $\geq 5$ % des patientes, n (%)	91 (42)	112 (54)
Affection oculaire	30 (14)	0
Kératopathie	20 (9)	0
Vision floue	17 (8)	0
Affections gastro-intestinale	28 (13)	31 (15)
Occlusion de l'intestin grêle	4 (2)	8 (4)
Affections du système nerveux	11 (5)	9 (4)
Neuropathie périphérique	3 (1)	4 (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	10 (5)	22 (11)
Fatigue	5 (2)	11 (5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	6 (3)	51 (25)
Anémie	2 (< 1)	21 (10)
Neutropénie	2 (< 1)	36 (17)
Thrombopénie	2 (< 1)	13 (6)
Investigations	4 (2)	17 (8)
Diminution des globules blancs	0	10 (5)

Note : Les patientes présentant des événements multiples ne sont comptées qu'une seule fois, à la gravité la plus élevée.

Note : Un EI dont la relation avec le traitement à l'étude est inconnue ou manquante est considéré comme relié au traitement à l'étude.

Tableau 24. Événements indésirables de grade 3 et plus, par patiente – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Événement indésirable	ELAHERE	Total chimiothérapies	Paclitaxel	Doxorubicine liposomale pégylée	Topotécan
Kératopathie	0,12	0	0	0	0
Vision floue	0,12	0	0	0	0
Fatigue	0,02	0,05	0,07	0,04	0,04
Occlusion intestinale	0,02	0,04	0,02	0,07	0,04
Anémie	0,01	0,21	0,18	0,01	0,55
Neutropénie	0,01	0,37	0,55	0,09	0,49
Thrombocytopénie	0,03	0,11	0	0	0,45
Diminution du taux de globules blancs	0	0,06	0,09	0	0,1

Tableau 25. Événements indésirables de grade 2 retenu par les experts, par patiente – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Événement indésirable	ELAHERE	Total chimiothérapies	Paclitaxel	Doxorubicine liposomale pégylée	Topotécan
Neuropathie périphérique	0,27	0,19	-	-	-
Trouble digestif	0	0,004	-	-	-

## Traitement des lignes ultérieures

Tableau 26. Lignes de traitement ultérieures – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Essai MARISOL population ITT		Essai MIRASOL, population FR	
	ELAHERE	Chimiothérapie	ELAHERE	Chimiothérapie
Total patientes	227	226	35	40
Nombre de patientes, n (%)	118 (52,0)	126 (55,8)	20 (57,1)	22 (55,0)
Taxane	58 (25,6)	42 (18,6)	11 (31,4)	9 (22,5)
Topotecan	10 (4,4)	11 (4,9)	2 (5,7)	2 (5,0)
Composés de platine	25 (11,0)	27 (11,9)	2 (5,7)	8 (20,0)
Anthracyclines	33 (14,5)	18 (8,0)	5 (14,3)	3 (7,5)
Chimiothérapie (autre)	32 (14,1)	38 (16,9)	7 (20,0)	11 (27,5)
Bevacizumab	29 (12,8)	25 (11,1)	2 (5,7)	2 (5,0)
Hormonothérapie	4 (1,8)	5 (2,2)	1 (2,9)	1 (2,5)
Inhibiteurs de kinase	6 (2,6)	7 (3,1)	0	1 (2,5)
Mirvetuximab soravtansine	0	9 (4,0)	0	0
PARPi	5 (2,2)	7 (3,1)	0	1 (2,5)
Inhibiteurs PD-1 / PD-L1	8 (3,5)	13 (5,8)	0	2 (5,0)
Gemcitabine	37 (16,3)	48 (21,2)	9 (25,7)	8 (20,0)
Autre	12 (5,3)	22 (9,7)	3 (8,6)	2 (5,0)

## 4.2.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 27. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Libellé	Choix et Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
<b>Population simulée</b>			
Patientes incluses dans la modélisation	Population ITT de l'essai MIRASOL	Population de l'indication de remboursement supposée transposable à la population française	Caractéristiques de la population française incluse dans l'essai MIRASOL
<b>Structure du modèle</b>			
Type de modèle	Modèle d'aire sous la courbe avec estimation des états de santé modélisés grâce aux courbes de survie	Modèle simple et transparent, à privilégier lorsque les conditions sont réunies (courbes de survie et progression de la maladie) Maturité des données Structure communément utilisée lors d'évaluation au NICE et à la HAS Structure recommandée par les experts cliniciens et méthodologistes	Non
<b>Gestion de l'horizon temporel</b>			
Durée de simulation	Fixé à 5 ans	Compte tenu de la maturité des données et l'incertitude liée aux extrapolations acceptables des données en fin de suivi	3 ans 7 ans
Durée des cycles	Hebdomadaire	Fondée sur la gravité de la pathologie Dénominateur commun des durées de traitement	Non
	Correction de demi-cycle	En ligne avec les recommandations	Non
Hypothèse de perte d'effet de traitement	Effet traitement maintenu dans le temps	Compte tenu de la maturité des données et la gravité de la pathologie afin de tenir compte de l'ensemble des bénéfices	Non
Extrapolation de l'utilité et des coûts	Score d'utilité et coût constant dans le temps	Simplification	Non
<b>Intégration des données cliniques</b>			
Sélection des données d'efficacité	Étude MIRASOL	Seules données robustes disponibles	Non
Sélection des données de mortalité	Étude MIRASOL	Maturité des données	Non

Libellé	Choix et Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Modélisation du bras comparateur	Bras unique comprenant l'ensemble des chimiothérapies utilisées et recommandées en pratique clinique	Absence de démonstration de la supériorité d'une chimiothérapie vis-à-vis d'une autre	Non
Modélisation de la SSP	Étude MIRASOL Extrapolation à T0 - modèle dépendant fonction Log-normale	Seules données robustes disponibles – exhaustivité des données Méthode d'extrapolation suivant les recommandations standard dans la sélection des modèles et fonctions d'extrapolation	Fonction alternative et modèle : Fonction Log-logistique Modèle indépendant fonction log-normale pour les deux bras de traitement
Modélisation de la SG	Étude MIRASOL Extrapolation à T0 – modèle dépendant extrapolation Weibull	Seules données robustes disponibles – exhaustivité des données Méthode d'extrapolation suivant les recommandations standard dans la sélection des modèles et fonctions d'extrapolation	Fonction alternative et modèle : Modèle indépendant fonction Weibull pour les deux bras de traitement Fonction alternative optimiste du modèle dépendant de la survie globale : Exponentielle pour les deux bras de traitement Fonction alternative pessimiste du modèle dépendant de la survie globale : Gompertz pour les deux bras de traitement
Modélisation des arrêts de traitement	Prise en compte des durées de traitement de l'essai MIRASOL pour chaque traitement	Prise en compte de la durée de traitement et les coûts associés	Non
Source de données des EI	Étude MIRASOL	Exhaustivité des données	Non
Méthode d'estimation de la probabilité d'occurrence d'effets indésirables	EI de grade 3-4 survenant chez au moins 5 % des patientes de l'ensemble des traitements de l'essai MIRASOL Prise en compte des EI de grade 2 pour les neuropathies et troubles gastro-intestinaux	Prise en compte des EI d'intérêt spécifique à chaque traitement ayant un impact sur les coûts ou la qualité de vie	Non
	Prise en compte de la récurrence des EI	La fréquence d'apparition des EI est calculée en divisant le nombre de survenues de chaque événement par le nombre total de patientes	Non

Libellé	Choix et Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Modélisation des effets indésirables	Application d'une désutilité et d'un coût moyen sur le 1er cycle	Hypothèse simplificatrice	Scénario avec une absence de prise en compte des effets indésirables
Modélisation des lignes ultérieures de traitement	Considération des coûts associés aux traitements des lignes ultérieures de la population MIRASOL France	Intégration des coûts liés aux traitements des lignes ultérieures directement lié à la survie globale de l'essai.	Modélisation à partir de la population ITT l'essai MIRASOL

## 4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités

### 4.3.1. Source de données

Tableau 28. Protocole d'évaluation des questionnaires EQ-5D-5L – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Événement	Calendrier <sup>3</sup>
Sélection <sup>1</sup>	Jour -14 à -1
Traitement <sup>2</sup>	<p>Jour 1 de chaque cycle, durée du cycle :</p> <p>3 semaines pour ELAHERE et Topo 1,25 mg ;</p> <p>4 semaines pour tous les bras de chimiothérapie.</p>
Fin de traitement	≤ 7 jours après l'arrêt du traitement
Suivi	Tous les 3±1 mois à partir de la fin du traitement

1. L'évaluation a été effectuée avant l'administration de la dose au jour 1 du cycle 1 si elle n'a pas été effectuée précédemment lors de la sélection.

2. Les évaluations ont eu lieu le jour 1 de chaque cycle jusqu'à la semaine 24, puis environ toutes les 12 semaines (± 3 semaines), jusqu'à la progression de la maladie ou l'initiation d'un nouveau traitement.

3. Les questionnaires devaient être remplis avant les autres procédures de visite au moment de l'évaluation de la tumeur.

Tableau 29. Taux de réponse aux questionnaires issus de l'étude MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	ELAHERE (N = 227)	Chimiothérapie (N = 226)
<b>Initiation</b>		
<b>Nombre de mesure (taux de complétion)</b>	182 (80%)	177 (78%)
<b>Semaine 8/9</b>		
<b>Nombre de mesure (taux de complétion)</b>	152 (67%)	131 (58%)
<b>Semaine 12</b>		
<b>Nombre de mesure (taux de complétion)</b>	107 (47%)	76 (34%)
<b>Semaine 15/16</b>		
<b>Nombre de mesure (taux de complétion)</b>	105 (46%)	58 (26%)
<b>Semaine 24</b>		
<b>Nombre de mesure (taux de complétion)</b>	63 (28%)	38 (17%)
<b>Semaine 36</b>		
<b>Nombre de mesure (taux de complétion)</b>	87 (38%)	49 (22%)

Tableau 30. Analyse descriptive : valeurs d'utilité regroupées par état de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Valeur d'utilité	Pré-progression	Post-progression
Nombre de patientes	383 (85%)	221 (49%)
Nombre d'observations	1719	280
Moyenne	0,891	0,831
Erreur standard	0,004	0,012
IC 95 %	(0,884, 0,898)	(0,808, 0,855)

## 4.3.2. Méthode d'estimation des utilités et intégration dans le modèle

### 4.3.2.1. Utilités liées aux états de santé

Tableau 31. Modèles testés pour l'analyse des utilités – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Modèle	Variables		
	État de santé	Bras de traitement	Événement indésirable
MMRM 1*	2-états	Non inclus (regroupé)	Non ajusté
MMRM 2	2-états	Non inclus (regroupé)	Ajusté
MMRM 3	2-états	✓	Non ajusté
MMRM 4	2- états	✓	Ajusté
MMRM 5	3- états	Non inclus (regroupé)	Non ajusté
MMRM 6	3- états	Non inclus (regroupé)	Ajusté
MMRM 7	3- états	✓	Non ajusté
MMRM 8	3-états	✓	Ajusté

\*Analyse de référence

### Analyse de référence

Tableau 32. Analyse de référence : modèle MMRM à 2 états sans ajustement sur les EI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Valeur d'utilité	Pré-progression	Post-progression
Moyenne	0,878	<b>0,815</b>
Erreur standard	0,007	<b>0,011</b>
Intervalle de confiance 95 %	(0,863, 0,892)	(0,794, 0,837)

### Analyse de sensibilité

Analyse tenant compte des événements indésirables dans l'estimation des utilités

Tableau 33. Analyse de sensibilité : modèle MMRM à 2 états avec ajustement sur les EI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Valeur d'utilité	Pré-progression	Post-progression
Moyenne	0,877	<b>0,814</b>
Erreur standard	0,007	<b>0,011</b>
Intervalle de confiance 95 %	(0,862, 0,891)	(0,793, 0,835)

Analyse de sensibilité – utilisation d'un modèle GEE pour l'analyse des données et valorisation avec matrice française

**Tableau 34 : Analyse de sensibilité – utilisation d’un modèle GEE pour l’estimation des utilités – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025**

	Pré-progression	Post-progression
<b>Analyse de référence : Modèle MMRM</b>	0,877 (0,862 ; 0,891)	0,814 (0,793 ; 0,835)
<b>Analyse de sensibilité standard : Modèle GEE</b>	0,885 (0,872 ; 0,897)	0,830 (0,806 ; 0,854)

#### 4.3.2.2. Désutilités liées aux événements indésirables

**Tableau 35. Désutilité associée aux événements indésirables – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025**

Événement indésirable	Désutilité	Source	Questionnaire	Pays	Avis économique utilisant la source
Kératopathie	-0,008	Sullivan et al. 2006 (12)	EQ-5D	Etats-Unis	Ocrevus (2018), Lemtrada (2015) et Keytruda (2023)
Vision floue	-0,005				
Fatigue	-0,115	Lloyd et al. 2006 (13)	EQ-5D	Royaume-Uni	Tecentriq (2021), Trodelvy (2022), Keytruda (2023)
Occlusion intestinale	-0,050	Shah et al. 2022 (14)	EQ-5D	Etats-Unis	Enhertu (2023)
Anémie	-0,120				
Neutropénie	-0,090				
Thrombocytopénie	-0,110				
Diminution du taux de globules blancs	-0,050				
Neuropathie périphérique (grade 2)	-0,051	Valentine et al. 2024 (15)	EQ-5D-5L	Grèce	NA
Trouble digestif (grade 2)	-0,0193	Sullivan et al. 2006 (12)	EQ-5D	Etats-Unis	Ocrevus (2018), Lemtrada (2015) et Keytruda (2023)

### 4.3.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 36. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Données issues de MIRASOL	Exhaustivité des données Robustesse des données	non
	Indépendant du traitement reçu	Essai pivot réalisé en ouvert	non
Choix du modèle pour l'analyse des données	Modèle MMRM	Choix d'un modèle permettant de considérer des mesures répétées  Communément utilisé	non
Valorisation	Valorisation des utilités en fonction des états de santé sans ajustement sur les événements indésirables	Hypothèse simplificatrice permettant de limiter l'incertitude associée à la valorisation pour des sous-groupes de patientes	Ajustement sur les événements indésirables (désutilité comprise dans l'estimation des utilités par état de santé)  Utilisation d'un modèle GEE pour l'analyse des données
Désutilité liée aux EI	Données issues de la littérature	Les données de la littérature permettent de prendre en compte des désutilités spécifiques à chaque type d'EI si disponible.  De plus, l'estimation de la désutilité liée aux EI dans MIRASOL, peut être empreinte d'incertitude, car des hypothèses sont posées.	Non prise en compte des désutilités

## 4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts

### 4.4.1. Méthode d'estimation des coûts

Tableau 37. Indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Année	Indice de prix à la consommation
2012	110,44
2013	106,63
2014	103,63
2015	100,00
2016	97,00
2017	94,98
2018	92,77
2019	90,11
2020	88,32
2021	87,25
2022	86,19
2023	85,57
Avril 2024	84,66

### 4.4.2. Coûts d'acquisition des traitements

Tableau 38. Scénario prix considérés pour ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Type d'analyse	Hypothèse	Coût d'acquisition (€) TTC
ELAHERE	Analyse de référence	Prix revendiqué	■
	Analyse en scénario 13	Prix revendiqué ■ %	■
	Analyse en scénario 14	Prix revendiqué ■ %	■
	Analyse en scénario 14	Prix revendiqué ■ %	■

Tableau 39. Intensité de dose relative moyenne ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Intensité de dose relative (%)
Analyse de référence	88,2 %
Analyse en scénario (AS12)	100 %

Tableau 40. Coût d'acquisition des chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Traitement	Remboursement	Conditionnement	Schéma d'administration	PFHT	PPTTC	Coût/mg
Doxorubicine liposomale pé-gylée	En sus	2mg/10ml	Q4W	188,63 €	192,59 €	9,63 €
	En sus	2mg/25ml	Q4W	471,75 €	481,66 €	9,63 €
Paclitaxel	Intra GHS	NA	Q4W x 4 jours	NA	NA	NA
Topotécan	Intra GHS	NA	Q4W x 3 jours	NA	NA	NA
			Q3W x 5 jours			

Abréviations : Q3W, une fois toutes les 3 semaines ; Q4W, une fois toutes les 4 semaines

Tableau 41. Proportion de patientes recevant un traitement ultérieur et répartition des traitements – population ITT MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Traitement pré-progression	Proportion de patientes recevant un traitement post-progression	Distribution des patientes recevant un traitement post-progression (%)					
			ELAHERE	Paclitaxel	Gemcitabine	Pembrolizumab	Olaparib	Bevacizumab
Essai MIRASOL population ITT	ELAHERE	52 %	0%	33%	31%	7%	4%	25%
	Chimiothérapie	56 %	7%	28%	38%	10%	6%	11%
Essai MIRASOL population FR	ELAHERE	57 %	0%	45%	45%	0%	0%	10%
	Chimiothérapie	55 %	0%	41%	36%	9%	5%	9%

Tableau 42. Coût d'acquisition des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Coût d'acquisition (PTTC, €)	Honoraire de dispensation et honoraire d'exécution de l'ordonnance	Référence
ELAHERE			Hypothèse
Paclitaxel	Intra GHS	NA	NA
Gemcitabine	Intra GHS	NA	NA
Pembrolizumab (KEYTRUDA 50 MG PERF FL15ML)	1241,03 €	NA	BDm_IT
Olaparib (LYNPARZA 150 MG, 1 BOITE DE 112, COMPRIMÉS PELLICULÉS)	4204,37 €	1,53 €	BDm_IT

Tableau 43. Schéma d'administration des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Schéma d'administration	Durée médiane de traitement (semaines)	Référence
<b>ELAHERE</b>	6 mg/kg (AIBW) Q3W	6,86	MIRASOL
<b>Paclitaxel</b>	80 mg/m <sup>2</sup> Q4W x 4 jours	6,86	MIRASOL
<b>Gemcitabine</b>	1,000 mg/m <sup>2</sup> Q4W x 3 jours	6,86	MIRASOL
<b>Pembrolizumab</b>	200 mg Q3W	6,86	MIRASOL
<b>Olaparib</b>	300 mg BID	6,86	MIRASOL
<b>Bevacizumab</b>	10 mg/kg	6,86	MIRASOL

Abréviations : AIBW, adjusted ideal body weight; BID, deux fois par jour; Q3W, une fois toutes les 3 semaines ; Q4W, une fois toutes les 4 semaines

Tableau 44. Coût d'acquisition et administration des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Traitement après progression	Schéma d'administration	Durée médiane de traitement	Coût unique considéré considérant l'administration (€)
<b>ELAHERE</b>	6 mg/kg (AIBW) Q3W	6,86	██████
<b>Paclitaxel</b>	80 mg/m <sup>2</sup> Q4W x 4 jours	6,86	6 783
<b>Gemcitabine</b>	1,000 mg/m <sup>2</sup> Q4W x 3 jours	6,86	5 088
<b>Pembrolizumab</b>	200 mg Q3W	6,86	18 638
<b>Olaparib</b>	300 mg BID	6,86	5 203
<b>Bevacizumab</b>	10 mg/kg	6,86	941

Abréviations : AIBW, adjusted ideal body weight; BID, deux fois par jour; Q3W, une fois toutes les 3 semaines ; Q4W, une fois toutes les 4 semaines

#### 4.4.3. Coûts d'administration

Tableau 45. Coûts d'administration des traitements – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Tarif ENC (2022) GHM 28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances	Public	Privé
Effectif (%)	2 536 636	877 473
Taux de sondage / ERE	18 % / Bon	9 % / Bon
Coût complet hors structure (2022)	1 942 €	1 527 €
Spécialités pharmaceutiques facturables en sus	1 254 €	1 178 €
Coût complet hors structure hors SP facturables en sus	688 €	348 €
Coût moyen pondéré public/privé	600,76 €	
Coût moyen pondéré public/privé actualisé (2024)	582,96 €	

Tableau 46. Synthèse des fréquences d'administration par régime de traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Traitement	Schéma d'administration
Mirvetuximab	Q3W x 1 jour
Paclitaxel	Q4W x 4 jours
Topotécan	Q4W x 2 jours Q3W x 4 jours
Doxorubicine liposomale pégylée	Q4W x 1 jour

Abréviations : Q3W, une fois toutes les 3 semaines ; Q4W, une fois toutes les 4 semaines

#### 4.4.4. Coûts de suivi de la pathologie

##### 4.4.4.1. Coûts des consultations

Tableau 47. Coût des consultations médicales – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Ressources	Honoraires avec dépassements	Nb de consultations (acte technique hors chirurgie inclus)	Coût unitaire 2023	Coût unitaire actualisé 2024
Médecin généraliste	9 248 479 017 €	256 058 736	36,12 €	35,60 €
Oncologue	46 827 334 €	1 204 335	38,88 €	38,32 €
Cardiologue	1 436 129 679 €	17 150 892	83,73 €	82,53 €

Tableau 48. Coûts des professionnels médicaux impliqués dans le parcours de soins dans l'état survie sans progression. – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Professionnels médicaux impliqués	Fréquence annuel pré-progression	Fréquence annuelle post-progression
Médecin généraliste	4	8
Oncologue	12	12
Cardiologue	1	1

#### 4.4.4.2. Coûts du suivi biologique

Tableau 49. Fréquence de recours aux actes biologiques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Suivi biologique	Pré-progression	Post-progression
	Fréquence	Fréquence
Numération formule sanguine	1 mois	1 mois
Albumine	1 mois	1 mois
Phosphatases alcalines	1 mois	1 mois
ASAT	1 mois	1 mois
ALAT	1 mois	1 mois
Urée	1 mois	1 mois
Calcium	1 mois	1 mois
Chlore	1 mois	1 mois
Créatinémie	1 mois	1 mois
Glycémie	3 mois	1 mois
Magnésium	1 mois	1 mois
Phosphore	1 mois	1 mois
Potassium	1 mois	1 mois
Sodium	1 mois	1 mois
Bilirubine totale	1 mois	1 mois
Temps de prothrombine	1 mois	1 mois
Temps de céphaline activée	1 mois	1 mois
International Normalized Ratio	1 mois	1 mois
Dosage sanguin du CA-125	1 mois	1 mois

Figure 24. Coût unitaire des examens biologiques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

RESSOURCES	Code NABM	Cotation B	Coût	Base facturée 2023	Montant remboursé 2023	% frais de dépassements	Coût unitaire incluant les dépassements
Numération formule sanguine	1104	20	5,20 €	362 302 263 €	280 363 917 €	23%	6,38 €
Albumine	1806	6	1,56 €	19 068 275 €	16 047 346 €	16%	1,81 €
Phosphatases alcalines	514	5	1,30 €	33 014 470 €	26 246 080 €	21%	1,57 €
ASAT et ALAT (transaminases)	522	9	2,34 €	108 623 378 €	83 570 008 €	23%	2,88 €
Urée (uricémie)	532	6	1,56 €	21 099 526 €	16 020 335 €	24%	1,94 €
Calcium (calcémie)	578	6	1,56 €	28 899 836 €	23 393 986 €	19%	1,86 €
Chlore et Sodium et Potassium (ionogramme)	1609	10	2,60 €	123 968 925 €	97 436 561 €	21%	3,16 €
Créatinémie	592	6	1,56 €	98 631 615 €	78 068 857 €	21%	1,89 €
Créatinurie	407	30	7,80 €	773 464 €	625 453 €	19%	9,29 €
Glycémie	552	5	1,30 €	53 402 320 €	39 990 784 €	25%	1,63 €
Magnésium	584	6	1,56 €	4 355 738 €	3 681 838 €	15%	1,80 €
Phosphore	563	6	1,56 €	10 465 839 €	8 804 511 €	16%	1,81 €
Potassium	1608	5	1,30 €	2 348 817 €	1 919 507 €	18%	1,54 €
Sodium	1609	10	2,60 €	123 968 925 €	97 436 561 €	21%	3,16 €
Bilirubine totale	1601	6	1,56 €	25 273 315 €	20 847 295 €	18%	1,83 €

<b>Temps de prothrombine (TP) + TCA</b>	1128	42	10,92 €	2 203 070 €	1 571 301 €	29%	14,05 €
<b>Temps de céphaline activée</b>	1127	16	4,16 €	26 120 120 €	20 894 376 €	20%	4,99 €
<b>International Normalized Ratio</b>	127	20	5,20 €	31 130 249 €	28 944 108 €	7%	5,57 €
<b>Dosage sanguin du CA-125</b>	7325	45	11,70 €	5 546 690 €	4 546 333 €	18%	13,81 €

#### 4.4.4.3. Coûts des actes inscrits à la CCAM

Tableau 50. Fréquence de recours des actes techniques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Acte	Sans progression	Après progression
	Fréquence	Fréquence
Electrocardiogramme	3 mois	3 mois
Echographie abdominale	-	2-3 mois
Tomodensitométrie	2- 3 mois	2-3 mois

Tableau 51. Coûts des actes techniques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Code	Coût d'un acte (€)	Coefficient radiologique (%)	Forfait technique (€)	Coût total (€)
Electrocardiogramme	DEQP003	14,26	-	-	14,26
Echographie abdominale	HZQM001	69,93	15,80 %		81,05
Tomodensitométrie	ZCQK004	50,54	15,80 %	80,96	139,53

#### 4.4.5. Coûts de prise en charge des événements indésirables liés au traitement

Tableau 52. Coûts des événements indésirables liés au traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	CIM-10 associés	GHM associé	Coûts actualisé 2024	Coût actualité + coût de transport
<b>Kératopathie</b>	H189 Affection de la cornée, sans précision H193 Kératite et kérato-conjonctivite au cours d'autres maladies classées ailleurs	02C091 02C11J 02C09J 02C08J 02M08T	1 753 €	1 855 €
<b>Vision floue</b>	H538 Autres troubles de la vision	02M081 02M08T 02M05T 02M082 02M051 02M083	1 445 €	1 547 €
<b>Asthénie/Fatigue</b>	R53+2 Fatigue (asthénie)	23M20T 23M20Z 23K02Z 23K03J	1 218 €	1 603 €
<b>Occlusion intestinale</b>	K566 Occlusions intestinales, autres et sans précision	06C032, 06C033, 06C034, 06C041, 06C042, 06C043, 06C044, 06C071, 06C072, 06C073, 06C074, 06C131, 06C132, 06C133, 06C134, 06C151, 06C152, 06C153, 06C154, 06C163, 06C211, 06C212, 06C213, 06C214, 06C222, 06C223, 06C224, 06C232, 06C242, 06C243, 06C244, 06C252, 06K02Z, 06K03J, 06K04J, 06K05J, 06K06J, 06M061, 06M062, 06M063, 06M064, 06M06T, 25M02A	4 121 €	4 223 €
<b>Anémie</b>	D649 Anémie, sans précision	16M11T 16M111 16M112 16M113 16M114	2 188 €	2 290 €
<b>Neutropénie</b>	D70 Agranulocytose	16M091 16M09T 16M092 16M093 16M094	4 406 €	4 508 €

Thrombopénie	D696 Thrombopénie, sans précision	16M11T	2 188 €	2 290 €
		16M111		
		16M112		
		16M113		
		16M114		
Leucopénie	D70 Agranulocytose (leucopénie)	16M09T	4 406 €	4 508 €
		16M091		
		16M092		
		16M093		
		16M094		

#### 4.4.6. Coût des transports

Tableau 53. Coût des transports sanitaires – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Paramètres	Données	Source
Nombre de transports remboursés en 2017	87 000 000	Cour des comptes 2019
Montant total des dépenses liées aux transports en 2017	5 000 000 000 €	
Coût moyen d'un trajet en 2017	57,47 €	
Coût moyen d'un trajet en 2024	51,23 €	
Coût moyen d'un aller-retour en 2024	102,46 €	

#### 4.4.7. Coût de fin de vie

Tableau 54. Coût du décès – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Lieu de décès	Répartition des lieux de décès	Coût (€2024)	Coût moyen pondéré
Hôpital ou clinique			6 749 €
MCO	63,6 %	8 719,15 €	
SSR	8,3 %	11 896,07 €	
HAD	4,7 %	4 467,52 €	
Maison de retraite (EHPAD)	7,0 %	26,50 €	
Autre lieu	16,4 %	26,50 €	

## 4.4.8. Synthèse des coûts du modèle

Tableau 55. Ressources consommées, coûts unitaires – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
<b>Coût d'acquisition</b>			
ELAHERE	6mg/kg AIBW Jour 1 d'un cycle de 3 semaines	■ €	Prix revendiqué
Paclitaxel	80mg/m2 Jours 1,8,15,22 d'un cycle de 4 semaines	Inclus dans le GHS	BDM_IT
Doxorubicine liposomale pégylée	40mg/m2 Jour 1 d'un cycle de 4 semaines	192,59 €	BDM_IT
Topotécan	4mg/m2 Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines 1,25 mg/m2 Q3W Jours 1 à 5 d'un cycle de 3 semaines	Inclus dans le GHS	BDM_IT
Pembrolizumab	50 mg Q3W	1241,03 €	BDM_IT
Olaparib	300 mg BID	4204,37 €	BDM_IT
<b>Coût d'administration</b>			
Passage en HDJ pour les traitement intraveineux	À chaque administration	592,10 €	Scan santé
<b>Coûts de suivi</b>			
Consultation médecin généraliste	Recommandation et Avis d'experts	35,60 €	Statistiques Assurance Maladie
Consultation oncologue	Recommandation et Avis d'experts	38,32 €	Statistiques Assurance Maladie
Consultation cardiologue	Recommandation et Avis d'experts	82,53 €	Statistiques Assurance Maladie
Test biologique	Recommandation et Avis d'experts	271 € annuel en pré-progression	NABM
Test biologique	Recommandation et Avis d'experts	271 € annuel en post-progression	NABM
Electrocardiogramme	Recommandation et Avis d'experts	14,26 €	CCAM
Echographie abdominale	Recommandation et Avis d'experts	81,05 €	CCAM
Tomodensitométrie	Recommandation et Avis d'experts	139,53 €	CCAM

### Coûts liés aux événements indésirables

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Kératopathie	Au premier cycle	1 753 €	ENC
Vision floue		1 445 €	ENC
Anémie		2 188 €	ENC
Thrombopénie		2 188 €	ENC
Leucopénie		4 406 €	ENC
Asthénie		1 501 €	ENC

#### Coûts de transport

Coûts de transport	Aller-retour pour l'administration des traitements Aller-retour pour les événements indésirables Aller pour la fin de vie	102,46 aller-retour	Cour des comptes
--------------------	---	---------------------	------------------

#### Coûts de fin de vie

Fin de vie	Au cycle précédent le décès	6 749 €	ENC
------------	-----------------------------	---------	-----

#### 4.4.9. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 56. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Acquisition	Pas de prise en compte du partage de flacons	Hypothèse conservatrice faute de données disponibles	Prise en compte du partage de flacons
	Prise en compte de l'intensité de dose relative moyenne	Prise en compte des adaptations de dose en lien avec les événements ou les caractéristiques patientes En cohérence avec la prise en compte des données d'efficacité et de tolérance	Non prise en compte de la dose relative moyenne
	Distribution des chimiothérapies issues de MIRASOL	En ligne avec les données cliniques Il n'est pas attendu d'impacts sur les conclusions compte tenu de l'acquisition comprise dans le coût d'administration	Aucune
Administration	Toutes les administrations sont réalisées en hôpital de jour	Simplification	Inclue dans l'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste
Distribution des traitements ultérieurs	Issue de l'essai MIRASOL	Pas de prise en charge standard	Patientes françaises de l'étude MIRASOL
Coût des traitements ultérieurs	Application d'un coût unique lors de la transition dans l'état progression	Simplification	Inclue dans l'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste
Coûts des Els	Prise en compte de la fréquence des EI et coût associé selon la répartition des chimiothérapies	En ligne avec les données clinique afin de tenir compte des profils de tolérance de chaque traitement	Inclue dans l'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste

## 4.5. Validation du modèle

### 4.5.1. Validité interne

Tableau 57. Comparaison des SG et SSP d'ELAHERE et des chimiothérapies entre les données du modèle et celles de l'essai MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

SG (en mois)	ELAHERE modèle	ELAHERE MIRASOL	SG (en mois)	Chimiothérapie modèle	Chimiothérapie MIRASOL
0	100 %	100 %	0	100 %	100 %
2	97 %	97 %	2	95 %	94 %
3	94 %	95 %	3	91 %	91 %
6	85 %	84 %	6	78 %	78 %
12	65 %	65 %	12	53 %	53 %
24	33 %	40 %	24	18 %	21 %
SSP (en mois)	ELAHERE modèle	ELAHERE MIRASOL	SSP (en mois)	Chimiothérapie modèle	Chimiothérapie MIRASOL
0	100 %	100 %	0	100 %	100 %
2	85 %	84 %	2	73 %	66 %
3	73 %	70 %	3	58 %	55 %
6	45 %	43 %	6	28 %	30 %
12	18 %	17 %	12	9 %	5 %
25	4 %	4 %	20	2 %	1 %

## 4.5.2. Validité externe

Tableau 58. Résumé des études cliniques FORWARD I et MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Etude	Objectif	Type et schéma de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
FORWARD I NCT02631876	Evaluer l'efficacité et la tolérance du MIRV versus la chimiothérapie au choix de l'investigateur (IC chemo)	<p>Étude de phase III, randomisée en ouvert :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe MIRV : 6 mg/kg de poids idéal ajusté, toutes les 3 semaines</li> <li>- Groupe IC Chemo :</li> </ul> <p>- Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) les jours 1, 8, 15 et 22 dans un cycle de 4 semaines, ou</p> <p>- Doxorubicine liposomale pégylée (40 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 4 semaines, ou</p> <p>- Topotécan (4 mg/m<sup>2</sup>) soit toutes les 4 semaines les jours 1, 8 et 15, soit toutes les 3 semaines pendant 5 jours consécutifs (1,25 mg/m<sup>2</sup> jours 1 à 5).</p> <p>N= 366</p>	<p>Patientes adultes atteintes de cancer épithélial avancé de l'ovaire, de cancer péritonéal primitif ou de cancer des trompes de Fallope résistant aux sels de platine exprimant FR<math>\alpha</math> (expression moyenne à élevée c'est-à-dire avec marquage membranaire dans <math>\geq 50</math> % des cellules tumorales viables) ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures.</p>	<p>1. Survie sans progression (SSP) :</p> <p>Médiane SSP : 4,1 mois dans le groupe MIRV vs 4,4 mois dans le groupe IC chemo soit une différence absolue de SSP de - 0,3 mois à HR= 0,98 (IC95% [0,73 ; 1,31], p=0,897) - Non significatif</p> <p>2. Survie sans progression chez les patientes présentant une expression élevée de FR<math>\alpha</math></p> <p>Médiane de SSP : 4,8 mois dans le groupe MIRV vs 3,3 mois dans le groupe IC chemo soit une différence absolue de SSP de 1,5 mois à HR= 0,69 (IC95% [0,48 ; 1,00], p=0,049) - exploratoire</p>	<p>Taux de réponse objective (TRO) :</p> <p>TRO : 22% dans le groupe MIRV vs 12% dans le groupe IC chemo (p=0,015) - exploratoire</p> <p>Survie globale (SG) :</p> <p>SG : 16,4 mois dans le groupe MIRV vs 14 mois dans le groupe IC chemo (p=0,248) soit une différence absolue de SG de 2,4 mois pour MIRV - exploratoire</p>
AURELIA	Evaluer l'efficacité de la combinaison de Bevacizumab aux chimiothérapies versus chimiothérapies	<p>Étude de phase III, randomisée en ouvert :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bras chimiothérapie : Paclitaxel ou topotecan</li> <li>- Bras bevacizumab : bevacizumab associé au paclitaxel ou topotecan</li> </ul>	<p>Patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif confirmé, progressant dans les 6 mois après <math>\geq 4</math> cycles de chimiothérapie au platine, avec un score ECOG <math>\leq 2</math> et des fonctions organiques adéquates. Étaient exclues celles ayant reçu <math>&gt; 2</math> lignes de</p>	<p>Survie sans progression (SSP)</p> <p>Médiane SSP : 6,7 mois dans le groupe bevacizumab vs 3,4 mois dans le groupe chimiothérapie</p> <p>HR = 0,48 (95% CI, 0.38 to 0.60 P &lt; .001)</p>	<p>Survie globale (SG) :</p> <p>SG : 16,6 mois dans le groupe bevacizumab vs 13,3 mois dans le groupe chimiothérapie (HR, 0.85; 95% CI 0.66 to 1.08 P &lt; .174))</p> <p>Non statistiquement significatif</p>

Etude	Objectif	Type et schéma de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
		N = 361	traitement, une maladie réfractaire, des antécédents d'occlusion intestinale ou des comorbidités majeures.		
MIRASOL NCT04209855	Evaluer l'efficacité et la sécurité du MIRV versus la chimiothérapie au choix de l'investigateur (IC chemo)	<p>Étude de phase III, multicentrique, randomisée (1:1), en ouvert, contrôlée contre comparateur actif, à deux bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Groupe MIRV : 6 mg/kg de poids idéal ajusté, toutes les 3 semaines</li> <li>– Groupe IC Chemo : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) les jours 1, 8, 15 et 22 dans un cycle de 4 semaines, ou</li> <li>- Doxorubicine liposomale pégylée (40 mg/m<sup>2</sup>) une fois toutes les 4 semaines, ou</li> <li>- Topotécan (4 mg/m<sup>2</sup>) soit toutes les 4 semaines les jours 1, 8 et 15, soit toutes les 3 semaines pendant 5 jours consécutifs (1,25 mg/m<sup>2</sup> jours 1 à 5).</li> </ul> </li> </ul> <p>N= 453</p>	<p>Patientes adultes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine avec positivité pour les récepteurs FR<math>\alpha</math>, après 1 à 3 lignes de traitement.</p>	<p>1. Survie sans progression (SSP) Supériorité démontrée (p&lt;0,0001) du MIRV sur la SSP avec un HR= 0,65 (IC95% [0,521 ;0,808]). Médiane SSP : 5,62 mois dans le groupe MIRV vs 3,98 mois dans le groupe IC chemo soit une différence absolue de SSP de 1,64 mois.</p>	<p>2. Taux de réponse objective (TRO) (critère hiérarchisé) TRO : 42,3% dans le groupe MIRV vs 15,9% dans le groupe IC Chemo soit une différence absolue de 26,4% ; OR [IC 95%] de 3,81 [2,440; 5,940], p&lt;0,0001. 3. Survie globale (SG) (critère hiérarchisé) Supériorité démontrée (p=0,0046) du MIRV sur la SG avec un HR= 0,67 (IC95% [0,504 ;0,885]). Médiane SG : 16,46 mois dans le groupe MIRV vs 12,75 mois dans le groupe IC chemo soit une différence absolue de SG de 3,71 mois.</p>

Tableau 59. Validité externe du modèle : comparaison à AURELIA et FORWARD I – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Temps	Modèle		Essai AURELIA – bras chimiothérapie		Essai FORWARD I
	Bras ELAHERE	Bras Chimiothérapie		ELAHERE	Chimiothérapie
<b>Survie globale (en mois)</b>					
0	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2	97 %	95 %	NR	95 %	95 %
3	94 %	91 %	95 %	93 %	90 %
6	85 %	78 %	78 %	85 %	80 %
12	65 %	53 %	58 %	64 %	58 %
24	33 %	18 %	25 %	NR	NR
<b>Survie sans progression (en mois)</b>					
0	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2	85 %	73 %	NR	75 %	67 %
3	73 %	58 %	52 %	62 %	60 %
6	45 %	28 %	21 %	30 %	30 %
12	18 %	9 %	5 %	17 %	NR

### 4.5.3. Validité croisée

Tableau 60. Résumé des évaluations économiques publiés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Étude	Modèle	Population de patients	QALYs	Coûts	Résultats (RDCR €/QALY)
Zhu, 2024 (16) ELAHERE vs. CT seule	Analyse coût-utilité. Modèle de Markov avec 3 états de santé (survie sans progression [PFS], maladie progressive [PD] et décès). Horizon temporel de 20 ans. Perspective du secteur de la santé	Patientes de l'essai MIRASOL	Population ITT : gain en QALY de 0,90 pour ELAHERE	Population ITT : dépense supplémentaire de 538 251 \$ pour ELAHERE	596 189 \$/QALY

Tableau 61. Comparaison des choix structurants et de la modélisation – analyse de référence du dossier VS Zhu et al. – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Choix structurants et sources de données	Présente analyse	Zhu, 2024 (16)
Objectif	Évaluation médico-économique d'ELAHERE	
Type d'analyse	Coût-utilité	Coût-utilité
Perspective	Système de santé Français	Payeur des Etats-Unis
Horizon temporel	5 ans	20 ans
Actualisation	2,5 %	3 %
Population d'analyse	Indication ELAHERE	
Population simulée	Population de l'essai MIRASOL	
Interventions comparées	ELAHERE et les chimiothérapies	
Modélisation	Modèle d'Aire sous la Courbe à 3 états de santé	Modèle de Markov à 3 états de santé
Données cliniques	ELAHERE <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durée médiane de SSP : 5,5</li> <li>– Durée médiane de SG : 18,5</li> </ul> Chimiothérapies <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durée médiane de SSP : 3,75</li> <li>– Durée médiane de SG : 13,5</li> </ul>	ELAHERE <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durée médiane de SSP : 5,62</li> <li>– Durée médiane de SG : 16,46</li> </ul> Chimiothérapies <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durée médiane de SSP : 3,98</li> <li>– Durée médiane de SG : 12,75</li> </ul>
Données de tolérance	Essai clinique MIRASOL	
Valeur d'utilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SSP : 0,878</li> <li>– SPP : 0,815</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SSP : 0,75</li> <li>– SPP : 0,50</li> </ul>
Données de coûts	Spécifique au contexte français	Spécifique au contexte des Etats-Unis
Validation	Validation interne Validation externe Validation croisée	NR
Analyse de l'incertitude	Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste	

## 4.6. Exploration de l'incertitude

Tableau 62. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
<b>Choix structurants</b>			
AS1	Actualisation 2,5%	0 %	Guide méthodologique HAS (17)
AS2		4,5 %	
AS3	Horizon temporel de 5 ans	3 ans	Tester l'incertitude entourant l'extrapolation des résultats
AS4		7 ans	
<b>Population simulée</b>			
AS5	Poids, surface corporelle et poids idéal (AIBW) et caractéristiques des patientes ITT de l'essai MIRASOL	Population française de l'essai MIRASOL	Population française de l'essai MIRASOL afin de refléter au mieux l'impact des caractéristiques des patientes qui seront traitées en France
<b>Simulation de l'efficacité</b>			
AS6	Modèle dépendant pour la survie sans progression : Fonction Log-normale pour les deux bras de traitement	Fonction alternative du modèle dépendant de la survie sans progression : Log-logistique pour les deux bras de traitement	Tester de l'impact d'une fonction alternative de la survie sans progression sur le RDCR
AS7	Modèle dépendant pour la survie globale : Fonction Weibull pour les deux bras de traitement	Modèle indépendant pour la survie globale (Weibull pour les deux bras de traitement)	Tester de l'impact du modèle indépendant de la survie globale sur le RDCR
AS8		Fonction alternative optimiste du modèle dépendant de la survie globale : Exponentielle pour les deux bras de traitement	Tester de l'impact d'une fonction optimiste de la survie globale sur le RDCR
AS9		Fonction alternative pessimiste du modèle dépendant de la survie globale : Gompertz pour les deux bras de traitement	Tester de l'impact d'une fonction pessimiste de la survie globale sur le RDCR
<b>Simulation de la tolérance</b>			
AS10	Effets indésirables	Absence d'effet indésirable	Estimer le poids des effets indésirables dans le résultat de l'estimation des utilités
<b>Variables d'utilité</b>			
AS11	Modèle MMRM 2 états de santé sans ajustement sur les EI	Modèle MMRM 2 états de santé avec ajustement des EI	

AS12		Utilisation d'un GEE pour l'estimation des utilités – valorisation matrice France	Tester l'impact de la prise en compte des EI de l'essai clinique dans l'estimation des utilités
------	--	---	---

#### Variables de coût

AS13	Intensité de dose (selon l'essai clinique)	100%	Tester l'impact de la dose sur le RDCR
AS14	Valorisation des lignes ultérieures de traitement à partir de la cohorte française de l'essai MIRASOL	Valorisation des lignes ultérieures de traitement à partir de la cohorte des patientes ITT de l'essai MIRASOL	Teste l'impact de sources différentes pour modéliser les lignes ultérieures de traitement

Tableau 63. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes				Analyse probabiliste	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Source / justification	Distribution, paramètres	Justification
<b>Données cliniques, paramètres d'efficacité et tolérance</b>							
Surface corporelle (moyenne)	1,73	IC 95%	1,34	2,13	MIRASOL	Normale ( $\mu, \sigma$ )	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Adjusted ideal body weight (AIBW) - mean - ITT	59,05	IC 95%	57,95	60,15	MIRASOL	Normale ( $\mu, \sigma$ )	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Poids (moyenne) - ITT	68,84	IC 95%	67,35	70,34	MIRASOL	Normale ( $\mu, \sigma$ )	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Répartition des traitements dans le bras chimiothérapie :							
Paclitaxel	0,41	±20%	0,33	0,49	MIRASOL	Dirichlet	Paramètres liés entre eux
doxorubicine liposomale pégylée	0,36		0,29	0,43			
Topotecan	0,24		0,19	0,28			
SSP (Log-normal)							
Paramètre 1	2,73	IC 95%	2,61	2,86	MIRASOL	Normale multi-variée ( $\mu, \sigma$ )	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Paramètre 2	0,89		0,83	0,96			
SG (Weibull)							
Paramètre 1	1,40	IC 95%	1,25	1,57	MIRASOL	Normale multi-variée ( $\mu, \sigma$ )	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Paramètre 2	71,74		62,31	81,47			
Durée de traitement ELAHERE (exponentiel)							
Paramètre 1	0,04	IC 95%	0,03	0,04	MIRASOL	Normale ( $\mu, \sigma$ )	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes				Analyse probabiliste	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Source / justification	Distribution, paramètres	Justification
Durée de traitement lignes ultérieures – ELAHERE	6,86	±20%	5,49	8,23	MIRASOL	Gamma ( $\mu, \sigma$ )	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne
Pourcentage de patientes recevant une ligne ultérieure de traitement ELAHERE Chimiothérapie	0,52 0,56	±20%	0,52 0,45	0,52 0,67	MIRASOL	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Distribution des traitements post progression	En fonction du traitement	±20%	En fonction du traitement	En fonction du traitement	MIRASOL	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type

#### Scores d'utilité

Utilité de l'état pré progression	0,878	IC 95%	0,863	0,892	MIRASOL	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Utilité de l'état post progression	0,815	IC 95%	0,794	0,837	MIRASOL	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Désutilités associées aux événements indésirables	0,01 0,00		0,01 0,00	0,01 0,01	Sullivan et al. (2006) Sullivan et al. (2006)		
Kératopathie	0,12		0,09	0,14	Lloyd et al. (2006)		
Vision floue	0,05	±20%	0,04	0,06	Shah et al. (2022)	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Fatigue	0,12		0,10	0,14	Shah et al. (2022)		
Occlusion intestinale	0,09		0,07	0,11	Shah et al. (2022)		
Anémie	0,11		0,09	0,13	Shah et al. (2022)		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes				Analyse probabiliste	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Source / justification	Distribution, paramètres	Justification
Neutropénie Thrombocytopénie Diminution du taux de globules blancs	0,05		0,04	0,06	Shah et al. (2022)		
Durée de la désutilité (pour tous les EI)	4	±20%	3,2	4,8	Hypothèse	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne

#### Paramètres de coûts

Administration	685,41	±20%	548,33	822,49	ENCC	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne
Consultation :							
Médecin généraliste	35,60	±20%	28,48	42,72	Assurance maladie	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne
Oncologue	38,32		30,66	45,98			
Cardiologue	82,53		66,02	99,04			
Suivi biologique :							
Numération formule sanguine	6,38	±20%	5,10	7,66	Bio'AM	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne
Albumine alcalines	1,81		1,45	2,17			
Phosphatases	1,57		1,26	1,88			
ASAT	2,88		2,30	3,46			
ALAT	1,94		1,55	2,33			
Urée	1,86		1,49	2,23			
Calcium	3,16		2,53	3,79			
Chlore	1,89		1,51	2,27			
Créatinémie	9,29		7,43	11,15			
Glycémie	1,63		1,30	1,96			

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes				Analyse probabiliste	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Source / justification	Distribution, paramètres	Justification
Magnésium	1,80		1,44	2,16			
Phosphore	1,81		1,45	2,17			
Potassium	1,54		1,23	1,85			
Sodium	3,16		2,53	3,79			
Bilirubine totale	1,83		1,46	2,20			
Temps de prothrombine	14,05		11,24	16,86			
Temps de céphaline activée	4,99		3,99	5,99			
International Normalized Ratio	5,57		4,46	6,68			
Dosage sanguin du CA-125	13,81		11,05	16,57			
Actes :							
Électrocardiogramme	14,26	±20%	11,41	17,11	CCAM	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne
Échographie abdominale	81,05		64,84	97,26			
Tomodensitométrie	139,53		111,62	167,44			
Événements indésirables (probabilité)	En fonction de l'EI	±20%	En fonction de l'EI	En fonction de l'EI	MIRASOL	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Événements indésirables (coût)	En fonction de l'EI	±20%	En fonction de l'EI	En fonction de l'EI	ENCC	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne
Transport	Directement pris en compte avec les postes de coûts associés (administration, fin de vie, événement indésirable)						
Fin de vie	6748,93	±20%	5399,14	8098,72	ENCC	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne

## 4.6.1. Analyses en scénario

Tableau 64. Analyses en scénario sur le prix d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Analyse en scénario	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
<b>Baisse de prix</b>			
Analyse en scénario 1	Prix d'ELAHERE	■ %	Arbitraire, Estimation de la relation RDCR = a . prix + cste
Analyse en scénario 2		■ %	
Analyse en scénario 3		■ %	

Abréviations : cste = constante ; RDCR = Ratio Différentiel Coût-Résultat

## 4.7. Résultats de l'analyse de référence

### 4.7.1. Résultats désagrégés

Tableau 65. Résultats de santé totaux (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	ELAHERE	Chimiothérapies	Différence
Années de vie	1,620	1,215	0,405
QALY total	1,357	1,013	0,343
Survie sans progression	0,551	0,380	0,172
Survie post-progression	0,808	0,638	0,170

Tableau 66. Coûts par poste pour chaque intervention comparée actualisé – analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	ELAHERE		Chimiothérapie		Différence
	Coûts	Pourcentage	Coûts	Pourcentage	
Traitement survie sans progression	■	■	■	■	■
Acquisition	■	■	■	■	■
Administration	■	■	■	■	■
Traitement survie post-progression	3 369 €	3%	3 894 €	13%	-526 €
Evénements indésirables	646 €	1%	2 925 €	10%	-2 279 €
Suivi survie sans progression	1 227 €	1%	832 €	3%	394 €
Suivi survie post-progression	2 458 €	2%	1 940 €	6%	518 €
Décès	6 368 €	5%	6 532 €	21%	-164 €
<b>Total</b>	<b>128 258 €</b>	<b>100%</b>	<b>30 616 €</b>	<b>100%</b>	<b>97 642 €</b>

## 4.7.2. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 67. Résultats actualisés de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Stratégies	Coût total (€)	AVG	QALYs	Δcoûts	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapies	30 616 €	1,215	1,013	-	-	-	-	-
<b>ELAHERE</b>	<b>128 258 €</b>	<b>1,620</b>	<b>1,357</b>	<b>97 642 €</b>	<b>0,405</b>	<b>0,343</b>	<b>241 085 €</b>	<b>284 289 €</b>

## 4.7.3. Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence

### 4.7.3.1. Exploration de l'incertitude associée aux choix structurants, hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Tableau 68. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Coût incrémental (en €)	AVG incrémental (en AVG)	QALY incrémental (en QALY)	RDCR (en €/QALY)	Variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence
<b>Choix structurants</b>							
AS1	Actualisation	0 %	99 110 €	0,427	0,361	274 192 €	-3,55 %
AS2	2,5 %	4,5 %	96 526 €	0,389	0,330	292 352 €	2,84 %
AS3	Horizon temporel vie entière (5 ans)	Horizon temporel restreint à 3 ans	96 610 €	0,321	0,275	351 868 €	23,77 %
AS4		Horizon temporel restreint à 7 ans	97 768 €	0,416	0,353	277 068 €	-2,54 %
<b>Population simulée</b>							
AS5	Caractéristiques des patientes MIRASOL ITT poids : 68,84 kg Surface corporelle : 1,73 Poids idéal (AIBW) : 59,05	Poids des patientes FR MIRASOL poids : 61,63 kg Surface corporelle : 1,67 Poids idéal (AIBW) : 57,07	94 538 €	0,405	0,343	275 251 €	-3,18 %
<b>Simulation de l'efficacité</b>							
AS6	Modèle dépendant pour la survie sans progression : Fonction Log-normale pour les deux bras de traitement	Fonction alternative du modèle dépendant de la survie sans progression : Log-logistique pour les deux bras de traitement	97 617 €	0,405	0,344	283 836 €	-0,16 %
AS7	Modèle dépendant pour la survie globale : Fonction Weibull pour les deux bras de traitement	Modèle indépendant pour la survie globale (Weibull pour les deux bras de traitement)	97 705 €	0,452	0,382	255 997 €	-9,95 %
AS8	Weibull pour les deux bras de traitement	Fonction alternative optimiste du modèle dépendant de la survie	97 586 €	0,506	0,425	229 364 €	-19,32 %

	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Coût incrémental (en €)	AVG incrémental (en AVG)	QALY incrémental (en QALY)	RDCR (en €/QALY)	Variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence
		globale : Exponentielle pour les deux bras de traitement					
AS9		Fonction alternative pessimiste du modèle dépendant de la survie globale : Gompertz pour les deux bras de traitement	97 586 €	0,330	0,282	346 120 €	21,75 %

#### Simulation de la tolérance

AS10	Effets indésirables	Absence d'effet indésirable	99 922 €	0,405	0,343	290 924 €	2,33 %
------	---------------------	-----------------------------	----------	-------	-------	-----------	--------

#### Variables d'utilité

AS11	Modèle MMRM 2 états de santé sans ajustement sur les EI	Modèle MMRM 2 états de santé avec ajustement des EI	97 642 €	0,405	0,343	284 701 €	0,15 %
AS12	Modèle MMRM 2 états de santé sans ajustement sur les EI	Modèle GEE 2 états sans ajustement sur les EI	97 642 €	0,405	0,348	280 586 €	-1,30 %

#### Variables de coût

AS13	Intensité de dose (selon l'essai clinique)	100%	112 010 €	0,405	0,343	326 121 €	14,71 %
AS14	Valorisation des lignes ultérieures de traitement à partir de la cohorte ITT de l'essai MIRASOL	Valorisation des lignes ultérieures de traitement à partir de la cohorte des patientes françaises de l'essai MIRASOL	96 480 €	0,405	0,343	280 904 €	-1,19 %

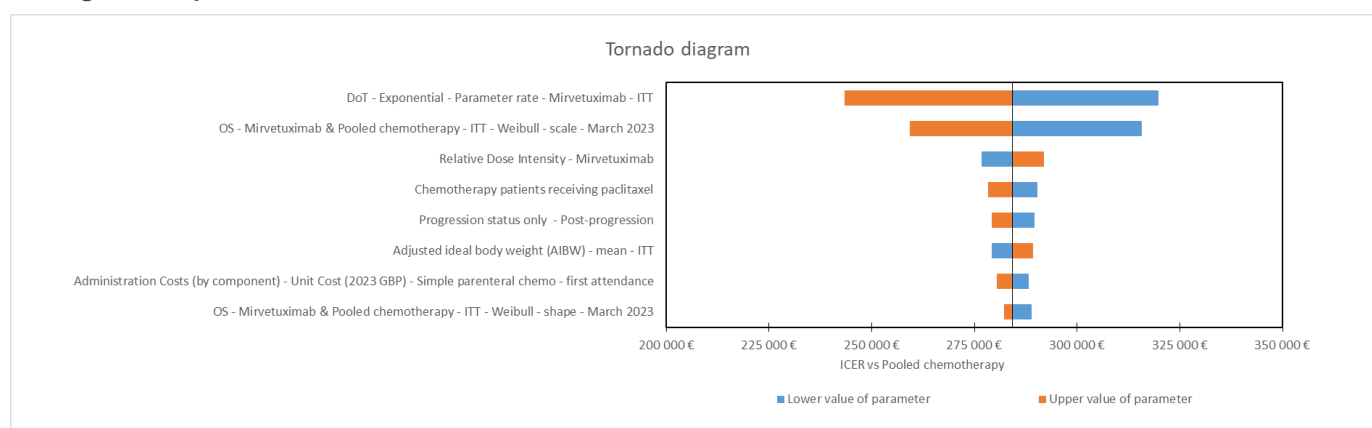
### 4.7.3.2. Exploration de l'incertitude liée aux paramètres

#### Analyse déterministe

Tableau 69. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus les résultats – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Résultats de l'analyse de référence (€/QALY)	284 289 €/QALY				
Paramètre	Variation	RDCR Borne basse	Variation	RDCR Borne haute	Variation
DoT - Exponential - Parameter rate - Mirvetuximab - ITT (0.03, 0.04)	IC95%	319 737 €	12%	243 314 €	-14%
OS - Mirvetuximab & Pooled chemotherapy - ITT - Weibull - scale - March 2023 (62.31, 81.47)	IC95%	315 813 €	11%	259 334 €	-9%
Relative Dose Intensity - Mirvetuximab (0.01, 0.01)	IC95%	276 713 €	-3%	291 864 €	3%
Chemotherapy patients receiving paclitaxel (0.00, 0.00)	IC95%	290 326 €	2%	278 251 €	-2%
Progression status only - Post-progression (0.01, 0.01)	IC95%	289 600 €	2%	279 168 €	-2%
Adjusted ideal body weight (AIBW) - mean - ITT (0.58, 0.60)	IC95%	279 260 €	-2%	289 325 €	2%
Administration Costs (by component) - Unit Cost (2023 GBP) - Simple parenteral chemo - first attendance (5.48, 8.22)	20 % arbitraire	288 204 €	1%	280 373 €	-1%
OS - Mirvetuximab & Pooled chemotherapy - ITT - Weibull - shape - March 2023 (1.25, 1.57)	20 % arbitraire	288 973 €	2%	282 221 €	-1%
Progression status only - Pre-progression (0.01, 0.01)	IC95%	287 380 €	1%	281 263 €	-1%
Post-Prog Trt Cost - % of progressed patients receiving post-progression treatment - Pooled chemotherapy (0.00, 0.01)	20 % arbitraire	286 556 €	1%	282 021 €	-1%

Figure 25. Diagramme de Tornado de l'ASD – Analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



## Analyse probabiliste

Tableau 70. Résultats de l'ASP (analyse de référence) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Chimiothérapies	ELAHERE	Différence
<b>Analyse de référence</b>			
Coûts totaux (€)	30 616 €	128 258 €	97 642
QALY total (QALY)	1,013	1,357	0,343
RDCR (€/QALY)	-	-	285 289 €/QALY
<b>Analyse probabiliste</b>			
Coûts totaux (€)	31 518	128 366	97 787
QALY total (QALY)	1,01	1,36	0,35
RDCR (€/QALY)	-	-	281 426 €/QALY

Figure 26. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

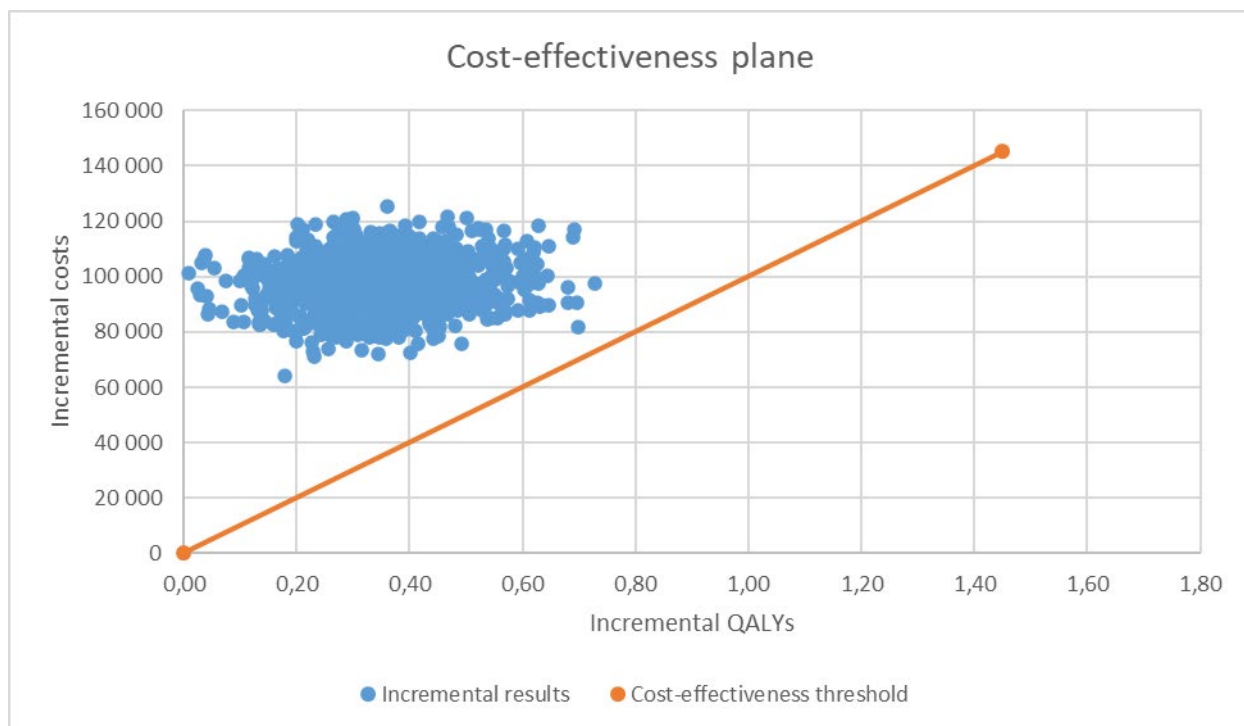
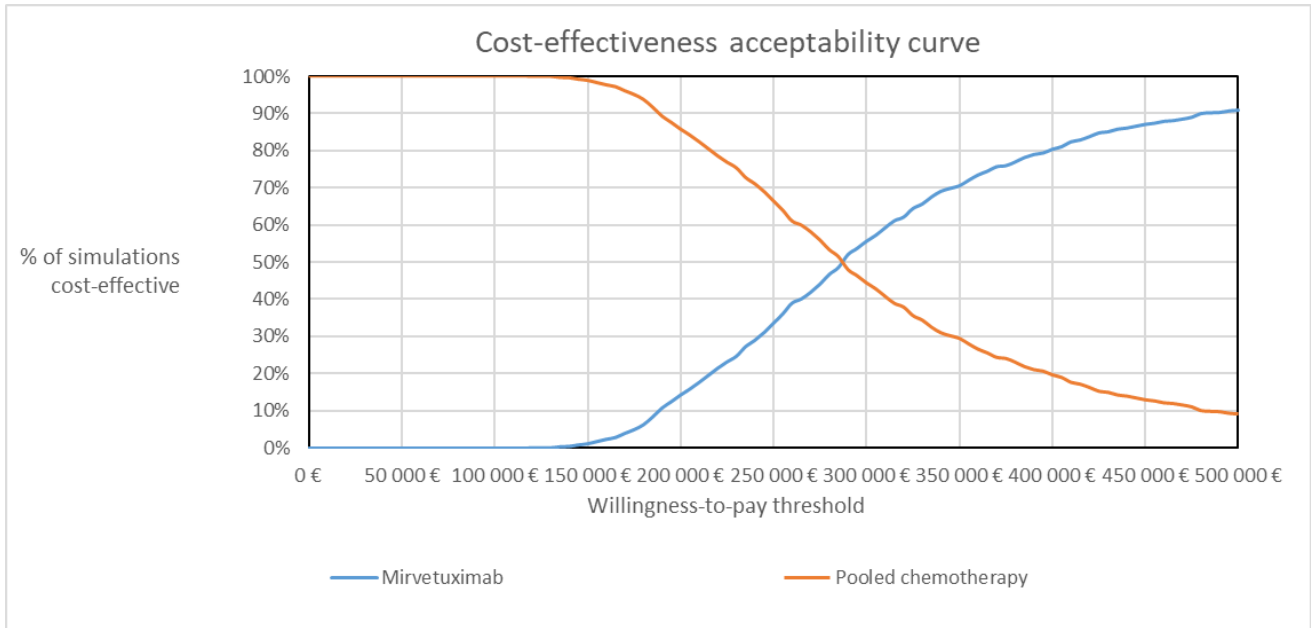


Figure 27. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



#### 4.7.4. Résultats des analyses en scénario

##### 4.7.4.1. Diminution du prix d'ELAHERE de █ %

Tableau 71. Résultats de l'analyse en scénario – Diminution du prix d'ELAHERE de █ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Coûts totaux	QALYs totaux	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR (€/QALY)
<b>Analyse principale</b>					
<b>ELAHERE</b>	128 258 €	1,357	97 642 €	0,343	284 289
<b>Chimiothérapies</b>	30 616 €	1,013	-	-	-
<b>Analyse en scénario █ %</b>					
<b>ELAHERE</b>	122 886 €	1,357	92 270 €	0,343	268 647
<b>Chimiothérapies</b>	30 616 €	1,013	-	-	-

Tableau 72. Résultats de l'ASP (analyse en scénario, prix █ %) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Résultats	Chimiothérapies	ELAHERE	Différence
<b>Coûts totaux (€)</b>	30 768	123 177	92 409
<b>QALY total (QALY)</b>	1,014	1,361	0,347
<b>RDCR (€/QALY)</b>	-	-	266 300

Figure 28. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse en scénario, prix ■ %) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

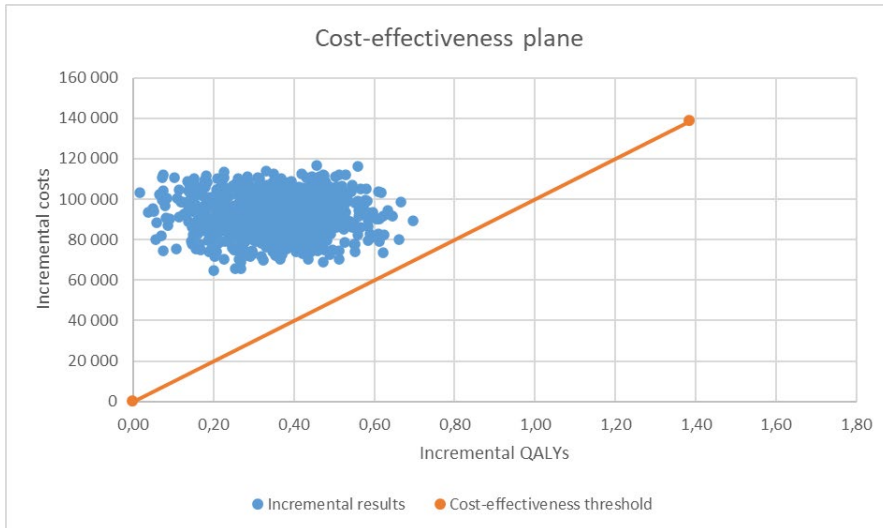
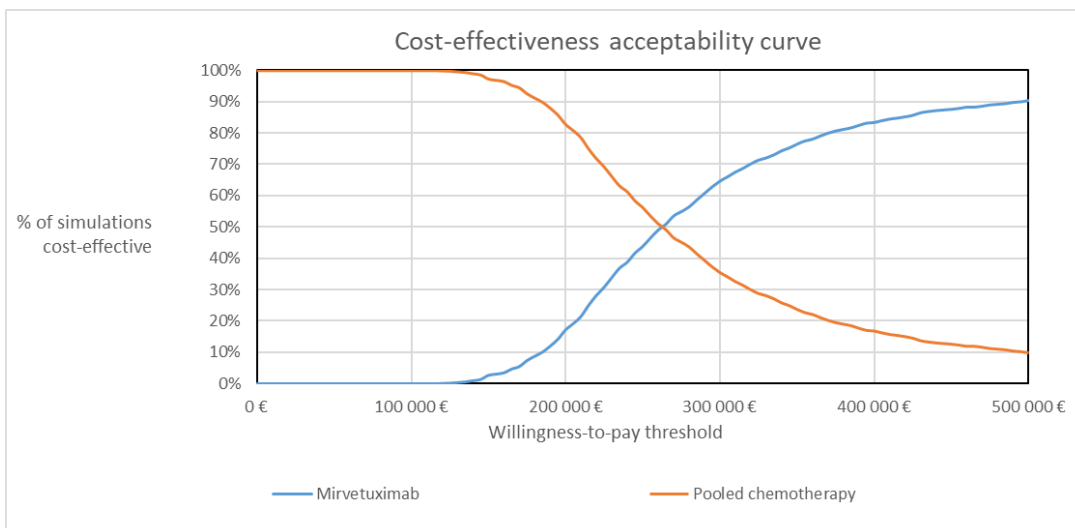


Figure 29. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario, prix ■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



#### 4.7.4.2. Diminution du prix d'ELAHERE de ■ %

Tableau 73. Résultats de l'analyse en scénario – Diminution du prix d'ELAHERE de ■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Coûts totaux	QALYs totaux	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR (€/QALY)
<b>Analyse principale</b>					
<b>ELAHERE</b>	128 258 €	1,357	97 642 €	0,343	284 289
<b>Chimiothérapies</b>	30 616 €	1,013	-	-	-
<b>Analyse en scénario ■ %</b>					
<b>ELAHERE</b>	117 513 €	1,1,357	86 898 €	0,343	253 005
<b>Chimiothérapies</b>	30 616 €	1,013	-	-	-

Tableau 74. Résultats de l'ASP (analyse en scénario, prix █████ %) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Résultats	Chimiothérapies	ELAHERE	Différence
Coûts totaux (€)	30 590	117 622	87 032
QALY total (QALY)	1,013	1,360	0,347
RDCR (€/QALY)	-	-	250 749

Figure 30. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse en scénario, prix █████ %) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

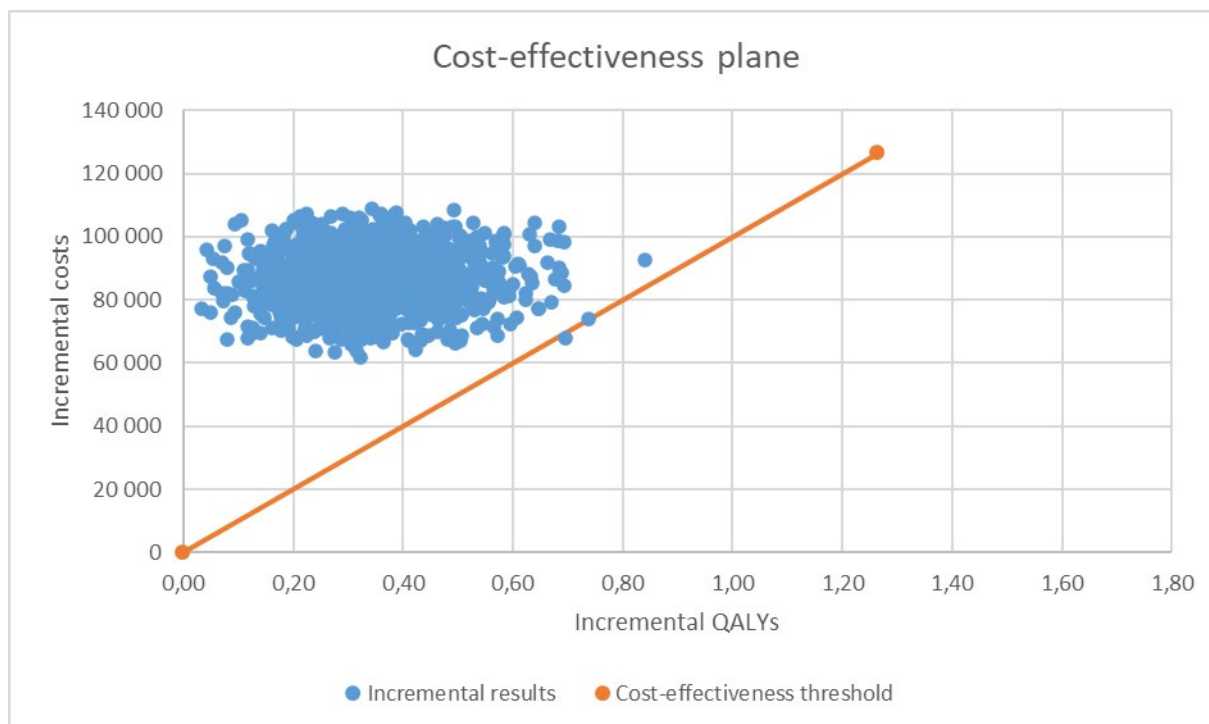


Figure 31. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario, prix █████ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



#### 4.7.4.3. Diminution du prix d'ELAHERE de ■ %

Tableau 75. Résultats de l'analyse en scénario – Diminution du prix d'ELAHERE de ■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Coûts totaux	QALYs totaux	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR (€/QALY)
<b>Analyse principale</b>					
ELAHERE	128 258 €	1,357	97 642 €	0,343	284 289
Chimiothérapies	30 616 €	1,013	-	-	-
<b>Analyse en scénario – ■ %</b>					
ELAHERE	112 141 €	1,357	81 525 €	0,343	237 363
Chimiothérapies	30 616 €	1,013	-	-	-

Tableau 76. Résultats de l'ASP (analyse en scénario, prix ■ %) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Résultats	Chimiothérapies	ELAHERE	Différence
Coûts totaux (€)	30 748	112 434	81 686
QALY total (QALY)	1,014	1,362	0,348
RDCR (€/QALY)	-	-	234 746

Figure 32. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse en scénario, prix ■ %) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

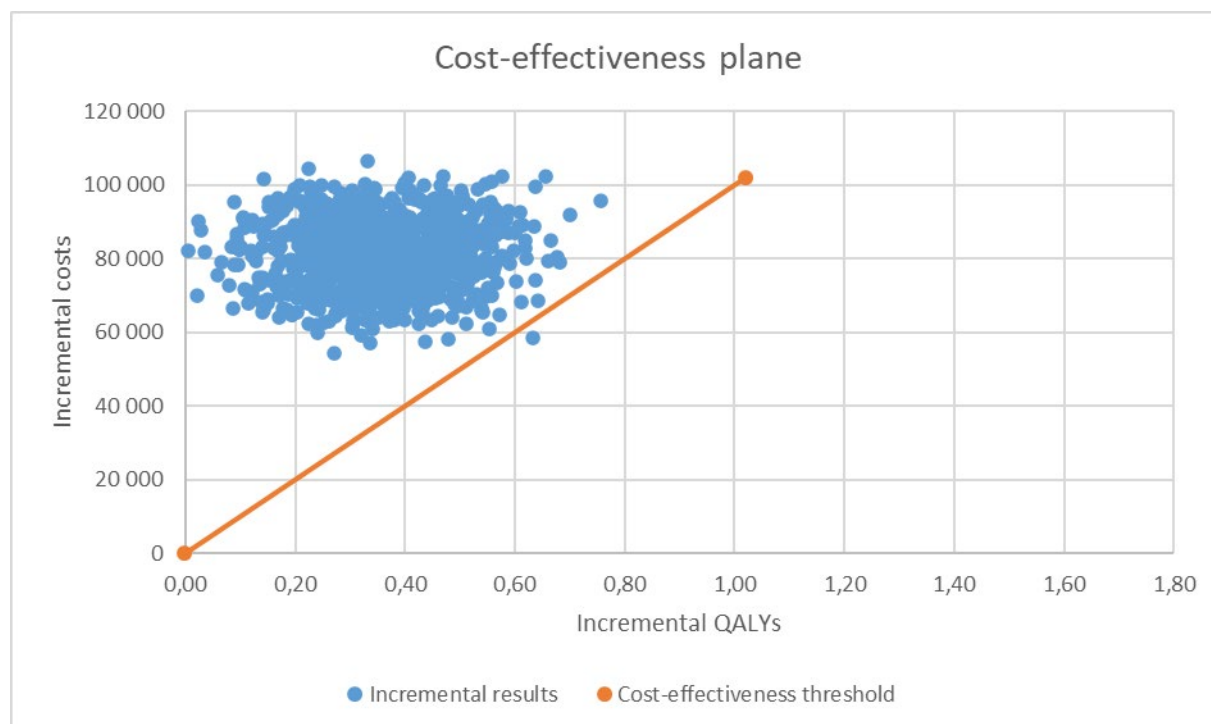
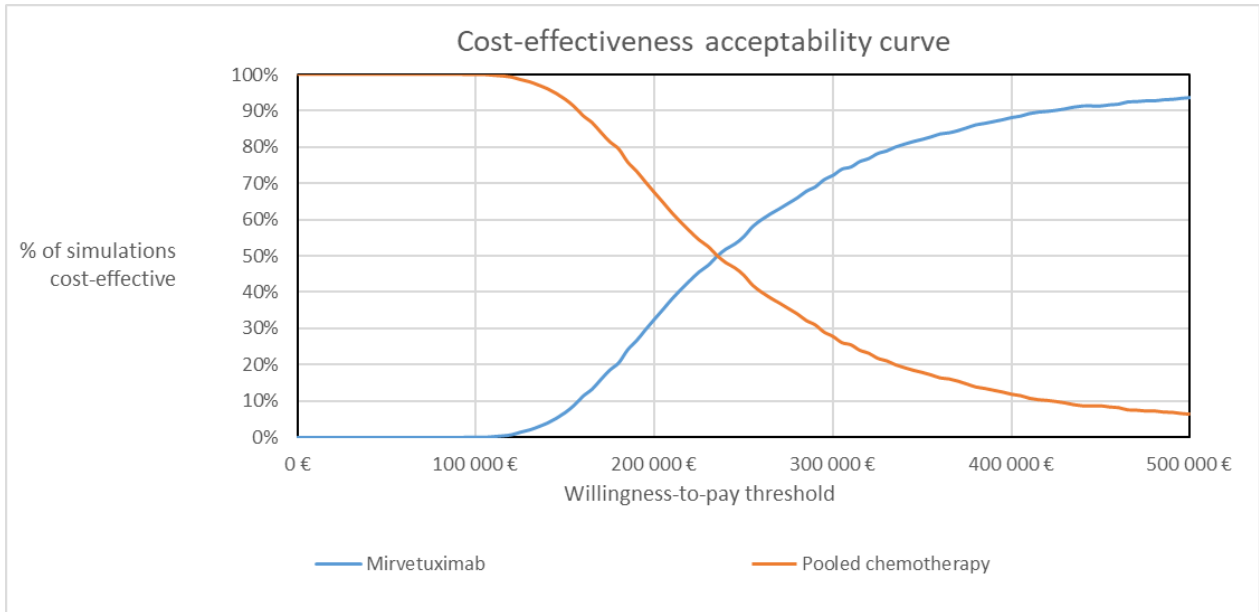
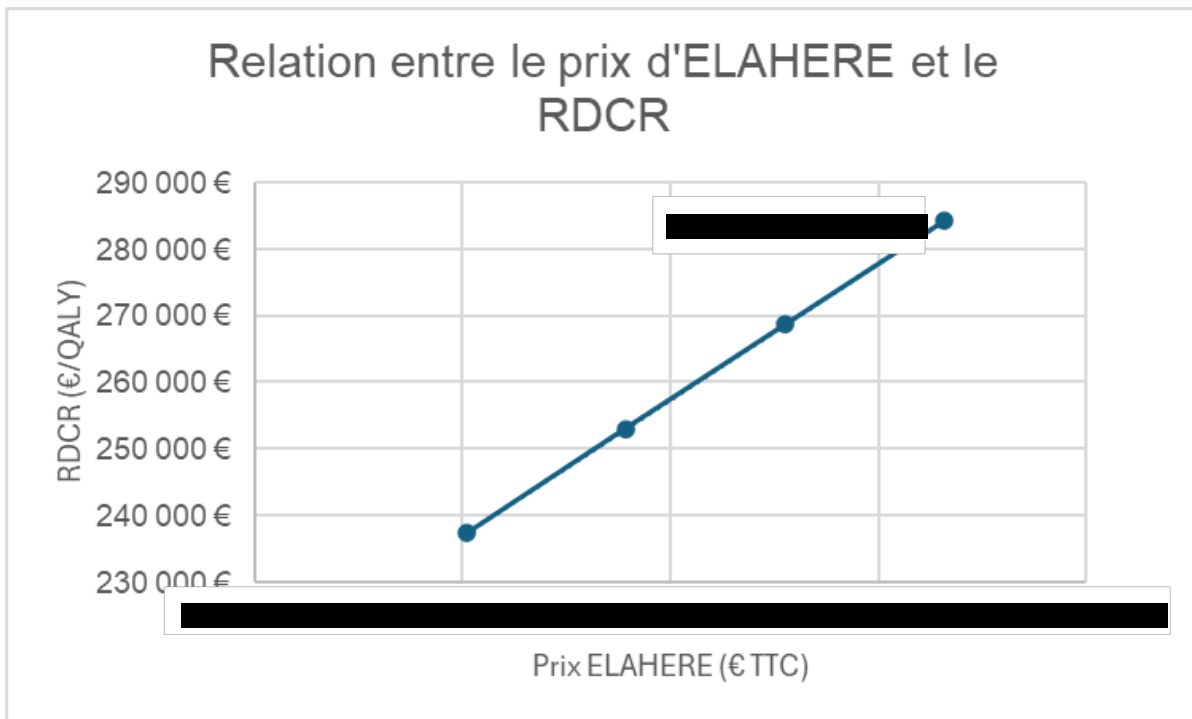


Figure 33. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario, prix [redacted] % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



#### 4.7.5. Relation de prix d'ELAHERE

Figure 34. Graphique de la relation linéaire entre le prix d'ELAHERE et son RDCR versus les chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



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

## 5.1. Présentation et analyse de la méthodologie

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

#### Synthèse sur les choix structurants

Tableau 77. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références
<b>Perspective</b>	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Horizon temporel</b>	3 ans	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Actualisation</b>	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Populations d'intérêt</b>	Méthode et hypothèses permettant l'estimation de la population rejointe à partir de la population cible incidente et des parts de marché	Données épidémiologiques disponibles Population demandée au remboursement par Abbvie dans le cadre de ce dossier L'hypothèse sur un taux de croissance de la population fixe sur les années futures est faite.	L'Institut National du Cancer (INCa) Avis de Transparence de RUBRACA du 27 mars 2024 Avis de Transparence de ZEJULA du 13 juin 2018 Consortium ORWIC Avis d'experts EPAR INSEE
<b>Scénarios à comparer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Scénario 1 : « Sans ELAHERE » ;</li> <li>– Scénario 2 : « Avec ELAHERE ».</li> </ul>	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB Prise en charge actuelle
<b>Coûts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Coûts des traitements</li> <li>– Coûts d'acquisition</li> <li>– Coûts d'administration</li> <li>– Coûts de prise en charge des EI</li> <li>– Coûts de suivi incluant les coûts des tests FRα</li> </ul>	Correspond à tous les coûts à retenir dans le modèle d'impact budgétaire d'ELAHERE Hypothèses de prix pour ELAHERE Hypothèse sur l'administration de toutes les CTs en hôpital de jour	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB Tarif des GHM Scansanté BdM_IT NABM Acte CCAM

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût des lignes ultérieures</li> <li>- Coûts des transports</li> <li>- Coûts des fins de vie</li> </ul>	<p>Hypothèse que l'acte de diagnostic soit effectué par un radiologue</p> <p>Hypothèse sur l'estimation des coûts de transports</p>	
<b>Présentation des résultats</b>	<p>Sous forme d'impact budgétaire non actualisé, en unité monétaire</p> <p>Présentation détaillée des coûts par scénario et par poste de coûts</p>	<p>Conformément au guide méthodologique de la HAS pour l'analyse de l'impact budgétaire</p>	<p>Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB</p>
<b>Analyses de sensibilité (si nécessaire, faire un renvoi à un autre tableau synthétique)</b>	<p>Analyse de sensibilité déterministe</p> <p>Analyse de sensibilité</p> <p>Analyse de scénarios</p>	<p>Conformément au guide méthodologique de la HAS pour l'analyse de l'impact budgétaire</p>	<p>Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB</p>

## 5.1.2. Méthode et hypothèses

### Description générale du modèle

Compte tenu de la pathologie étudiée, le modèle retenu considère des cohortes ouvertes : chaque année, une nouvelle cohorte de patientes incidentes est prise en compte afin d'estimer les coûts totaux de traitement de l'ensemble de la population prévalente dans l'indication. Les cohortes de patientes modélisées diminuent du fait des décès, progressions de la maladie ou arrêts du traitement. Cette structure en multi-cohortes reflète l'évolution de la population de manière dynamique, capturant l'impact progressif de l'introduction d'ELAHERE sur l'ensemble de la période d'évaluation.

À partir de ce modèle, 2 scénarios indépendants sont présentés : un scénario sans ELAHERE et un scénario avec ELAHERE (Figure ). Chacun de ces scénarios est réalisé pour la même population cible. Le différentiel de coûts entre ces deux scénarios, toutes choses égales par ailleurs, correspond à l'impact budgétaire de l'introduction de ce nouveau traitement.

Ce modèle d'impact budgétaire prend en compte :

- Le nombre de patientes incidentes traitées chaque année par chacune des stratégies comparées :

*Le modèle distingue les populations prévalentes (déjà présentes dans le système de soin) des populations incidentes (nouveaux cas chaque année). Le calcul des coûts s'opère grâce à la population incidente de l'année en cours et aux populations prévalentes des années précédentes.*

*À la fin des 3 ans, toutes les cohortes incidentes sont additionnées afin d'obtenir la population cumulée sur la totalité de l'horizon temporel, ajustée en fonction de la mortalité ;*

- La population rejointe de chacune des options de traitement comparées à partir de données de PDM :

*À chaque cohorte sont appliquées des parts de marché à ELAHERE, calculées chaque année afin d'estimer sa distribution dans la population traitée. ;*

- Les coûts liés au traitement (coût d'acquisition et d'administration, coûts de suivi de la maladie, coûts de prise en charge des événements indésirables, coût des lignes ultérieures de traitement, coûts de transports, coût de fin de vie).

Dans le modèle, les patientes sont catégorisées en fonction de leur état de santé, notamment en termes de survie sans progression et de survie globale. Les données de survie, basées sur des semaines de suivi issues du modèle coût-efficacité, permettent de déterminer le nombre de patientes dans chaque état de santé chaque année, influençant ainsi les coûts associés au traitement.

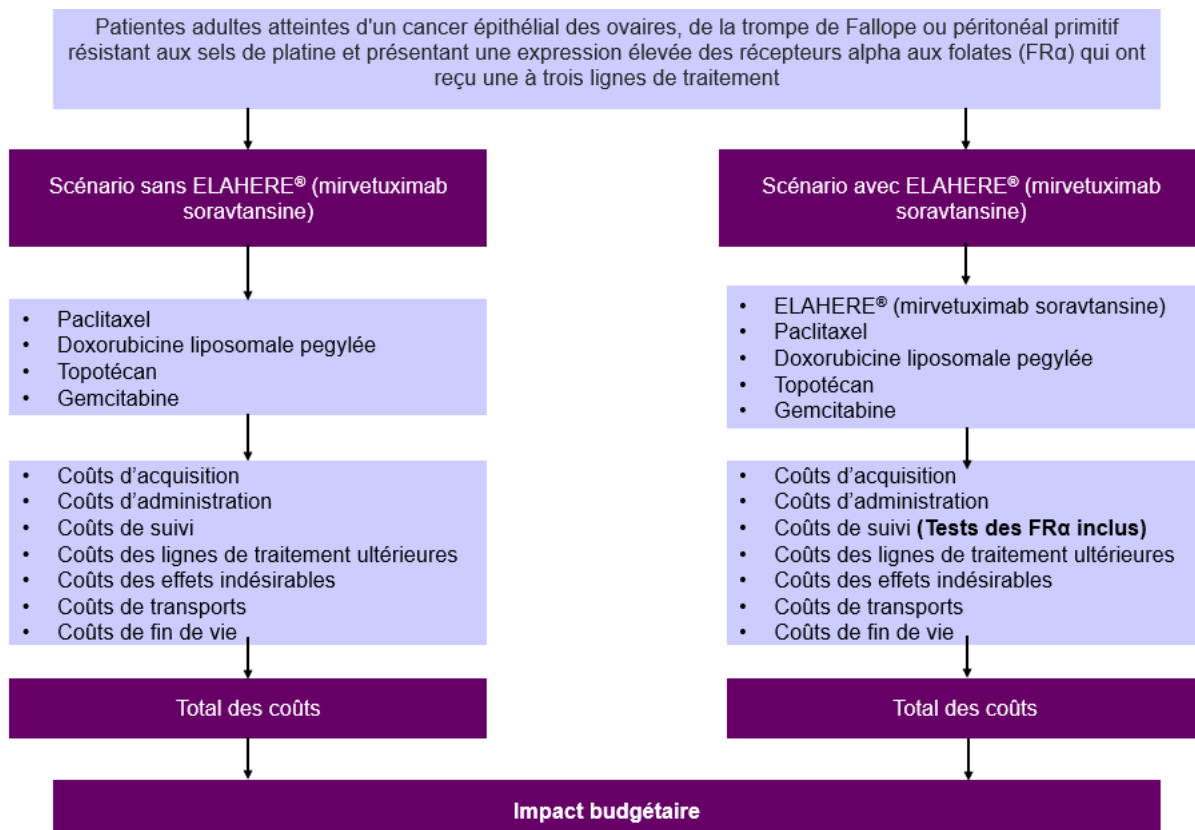
Pour chaque cohorte et chaque année, les coûts de traitement sont calculés en fonction des données de survie. Ces coûts comprennent également les coûts liés aux décès, qui sont appliqués de manière décroissante au fil des ans, reflétant l'évolution de la mortalité et de la progression de la maladie. De plus, les durées de traitement et les coûts associés sont harmonisés avec les données d'analyse coût-résultats, garantissant la cohérence des résultats.

Comme précisé dans la figure, le coût de suivi du scénario avec ELAHERE considère un coût lié au test de dépistage. En effet, avant l'administration d'ELAHERE, le test Ventana FOLR1 doit être réalisé pour estimer le niveau d'expression des récepteurs FR $\alpha$  dans la tumeur. ELAHERE pourra être administré en cas d'expression élevée de ces récepteurs FR $\alpha$ .

Actuellement, ce test n'est réalisé que lors de l'utilisation du traitement ELAHERE. Par conséquent, dans un contexte où ELAHERE n'est pas utilisé (scénario sans ELAHERE), le test n'est pas pris en compte.

Grâce à cette approche en multi-cohortes, le modèle permet d'explorer différents scénarios, tels que des variations des parts de marché, de l'incidence et des hypothèses concernant la mortalité. Cette flexibilité permet d'évaluer l'impact économique à long terme de l'introduction d'ELAHERE dans le contexte d'un système de santé en constante évolution.

Figure 35. Schéma de l'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025



## Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées relatives aux coûts suivants ont été intégrées :

- Coûts des traitements (pré-progression et post-progression)
  - Acquisition
  - Administration
- Coûts de prise en charge des événements indésirables
- Coûts de suivi de la pathologie
  - Coûts des consultations médicales
  - Coûts du suivi biologique
  - Coûts des actes techniques
- Coûts des transports
- Coûts des fins de vie

### Coûts du test Venana FOLR1 :

De plus, dans le cadre du scénario avec ELAHERE, il est nécessaire de réaliser un test de détection préliminaire (avant son administration), le test Ventana FOLR1 afin d'évaluer le niveau d'expression des récepteurs FR $\alpha$  dans la tumeur. Ce test est indispensable afin d'identifier les patientes présentant une expression élevée et susceptible de bénéficier de l'intervention.

Le coût spécifique de cet acte est valorisé à partir de la classification commune des actes médicaux (CCAM). Le code CCAM utilisé pour ce test est le suivant : ZZQX081 « Examen immunocytochimique ou immunohistochimique de prélèvement cellulaire ou tissulaire fixé avec 1 à 2 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps ». Ce coût est valorisé à 56,0 €.

**Tableau 78. Ressources consommées, coûts unitaires ou coûts par cycle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025**

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire/cycle	Sources
<b>Coût d'acquisition</b>			
ELAHERE	6mg/kg AIBW Jour 1 d'un cycle de 3 semaines	■ €	Prix revendiqué
Paclitaxel	80mg/m2 Jours 1,8,15,22 d'un cycle de 4 semaines	Inclus dans le GHS	BDM_IT
Doxorubicine liposomale pégylée	40mg/m2 Jour 1 d'un cycle de 4 semaines	192,59 €	BDM_IT
Topotécan	4mg/m2 Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines 1,25 mg/m2 Q3W Jours 1 à 5 d'un cycle de 3 semaines	Inclus dans le GHS	BDM_IT
Pembrolizumab	200 mg Q3W	1 241,03 €	BDM_IT
Olaparib	300 mg BID	4 204,37 €	BDM_IT
<b>Coût d'administration</b>			
Passage en HDJ pour les traitements intraveineux	À chaque administration	532,15 €	Scan santé
<b>Coûts de suivi</b>			
Consultation médecin généraliste	Recommandation et Avis d'experts	24,50 €	Statistiques Assurance Maladie
Consultation oncologue	Recommandation et Avis d'experts	24,50 €	Statistiques Assurance Maladie
Consultation ophtalmologue	Recommandation et Avis d'experts	24,50 €	Statistiques Assurance Maladie
Consultation cardiologue	Recommandation et Avis d'experts	50,50 €	Statistiques Assurance Maladie
Test biologique	Recommandation et Avis d'experts	685 € en pré-progression	NABM
Test biologique	Recommandation et Avis d'experts	685 € en post-progression	NABM
Électrocardiogramme	Recommandation et Avis d'experts	12,26 €	CCAM
Échographie abdominale	Recommandation et Avis d'experts	79,05 €	CCAM
Tomodensitométrie	Recommandation et Avis d'experts	137,53 €	CCAM

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire/cycle	Sources
<b>Coûts liés aux événements indésirables</b>			
Kératopathie	Avis d'experts	1 777 €	Tarifs 2024
Vision floue	Avis d'experts	1 197 €	Tarifs 2024
Anémie/fatigue	Avis d'experts	1 321 €	Tarifs 2024
Occlusion intestinale	Avis d'experts	4 461 €	Tarifs 2024
Anémie	Avis d'experts	1 985 €	Tarifs 2024
Neutropénie	Avis d'experts	3 753 €	Tarifs 2024
Thrombopénie	Avis d'experts	1 882 €	Tarifs 2024
Leucopénie	Avis d'experts	3 650 €	Tarifs 2024
<b>Coûts de transport</b>			
Coûts de transport	Aller-retour pour l'administration des traitements Aller-retour pour les événements indésirables Aller pour la fin de vie	102,46 € (Aller-retour)	Cour des comptes
<b>Coûts de fin de vie</b>			
Fin de vie	Au cycle précédent le décès	5 828,93 €	Valeurs HAD 2022, Guide IRDES, ScanSanté, Tarifs HAD 2024

## 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 79. Effectifs des populations rejointes de l'AIB – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		1 078	1 082	1 085	3 245
<b>Scénario SANS ELAHERE</b>					
Population rejointe	ELAHERE	0	0	0	0
	Paclitaxel	291	292	293	876
	DLP	356	357	358	1 071
	Topotecan	108	108	109	325
	Gemcitabine	323	325	326	974
<b>Total</b>		1 078	1 082	1 085	3 245
<b>Scénario AVEC ELAHERE</b>					
Population rejointe	ELAHERE	■	■	■	■
	Paclitaxel	■	■	■	■
	DLP	■	■	■	■
	Topotecan	■	■	■	■
	Gemcitabine	■	■	■	■
<b>Total</b>		1 078	1 082	1 085	3 245

## Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 80. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>Scénario SANS ELAHERE</b>					
Coût des traitements	Acquisition	████████	██████	████████	████████
	Administration	████████	████████	████████	████████
	Événements indésirables	2 426 203 €	2 435 206 €	2 441 958 €	7 303 366 €
	Tests VENTANA	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi et fin de vie	97 452 288 €	143 244 125 €	158 246 195 €	398 942 608 €
	Lignes ultérieures de traitement	3 438 483 €	2 508 459 €	201 599 €	6 148 540 €
	<b>TOTAL</b>	<b>112 755 818 €</b>	<b>158 301 328 €</b>	<b>171 092 333 €</b>	<b>442 149 479 €</b>
<b>Scénario AVEC ELAHERE</b>					
Coût des traitements	Acquisition	████████ ■	████████ ■	████████ ■	████████ ■
	Administration	████████ ■	████████ ■	████████ ■	████████ ■
	Événements indésirables	1 024 002 €	889 671 €	892 138 €	2 805 811 €
	Tests VENTANA	86 779 €	87 101 €	87 343 €	261 223 €
	Suivi et fin de vie	101 558 260 €	162 283 252 €	191 331 654 €	455 173 167 €
	Lignes ultérieures de traitement	2 899 090 €	2 309 916 €	339 161 €	5 548 167 €
	<b>TOTAL</b>	<b>195 132 060 €</b>	<b>278 961 409 €</b>	<b>310 913 361 €</b>	<b>785 006 830 €</b>

## Impact budgétaire

Tableau 81. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'ELAHERE dans la prise en charge de l'indication évaluée – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	██████████	██		
IB lié aux coûts d'administration	██████████	██████████	██████████	██████████
IB lié aux coûts des événements indésirables	-1 402 201 €	-1 545 534 €	-1 549 820 €	-4 497 555 €
IB lié aux coûts du test VENTANA	86 779 €	87 101 €	87 343 €	261 223 €
IB lié au suivi et aux coûts de fin de vie	4 105 972 €	19 039 128 €	33 085 459 €	56 230 559 €
IB lié aux coûts des lignes ultérieures de traitement	-539 393 €	-198 543 €	137 562 €	-600 373 €
IB total	82 376 242 €	120 660 081 €	139 821 027 €	342 857 351 €

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

Tableau 82. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus les résultats – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Paramètres de l'AIB	Nom du paramètre dans le modèle	Impact budgétaire borne basse	Variation	Impact budgétaire borne haute	Variation
<b>Épidémiologie — Nombre de patientes éligibles</b>	Epidemiology—Number of eligible patients $\pm 20\%$	274 285 881 €	-20 %	411 428 821 €	20 %
<b>Part de marché — ELAHERE</b>	Market share—ELAHERE $\pm 20\%$ <sup>1</sup>	274 467 816 €	-20 %	400 368 406 €	17 %
<b>Coût d'acquisition — ELAHERE</b>	Drug acquisition—of elahere $\pm 20\%$	282 507 805 €	-18 %	403 206 897 €	18 %
<b>Coût d'acquisition — RDI d'ELAHERE</b>	Drug acquisition — RDI of elahere $\pm 20\%$ <sup>1</sup>	282 507 805 €	-18 %	383 304 824 €	12 %
<b>Durée du traitement — Durée médiane d'ELAHERE (mois)</b>	Duration of treatment—Median duration of elahere (months) $\pm 20\%$	290 774 577 €	-15 %	390 151 640 €	14 %
<b>Coût d'acquisition — Gaspillage de tous les traitements</b>	Drug acquisition—Wastage of all treatments	306 179 180 €	-11 %	342 857 351 €	0 %
<b>Coûts de prise en charge — Coût annuel en phase sans progression</b>	Management costs—Annual cost in progression-free $\pm 20\%$	333 829 112 €	-3 %	351 885 590 €	3 %
<b>Durée du traitement — Durée médiane des autres traitements (mois)</b>	Duration of treatment—Median duration of other treatments (months) $\pm 20\%$	347 271 715 €	1 %	338 656 684 €	-1 %
<b>Coûts de prise en charge — Coût annuel en phase post-progression</b>	Management costs—Annual cost in post-progression $\pm 20\%$	340 244 915 €	-1 %	345 469 787 €	1 %
<b>Coût total des événements indésirables — Autres traitements</b>	AE total cost—Other treatments $\pm 20\%$	344 088 499 €	0 %	341 626 202 €	0 %

Figure 36. Diagramme de Tornado de l'ASD – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

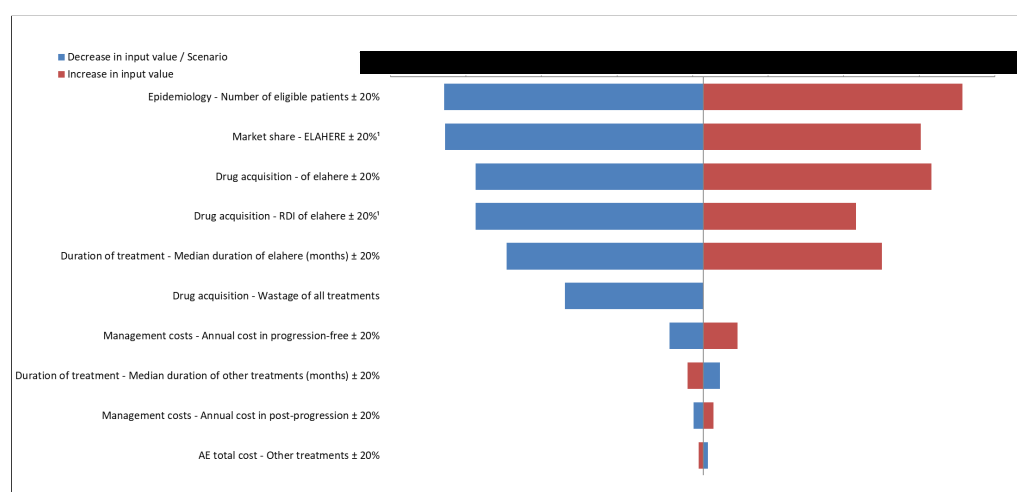


Tableau 83. Analyse de sensibilité sur les hypothèses – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation sur l'impact budgétaire
Horizon temporel (AS1)	3 ans	5 ans	646 747 172 €	88,63 %
Poids, surface corporelle et poids idéal (AIBW) (AS2)	Caractéristiques des patientes MIRASOL ITT Poids : 68,84 kg Surface corporelle : 1,73 Poids idéal (AIBW) : 59,05	Poids des patientes FR MIRASOL Poids : 61,63 kg Surface corporelle : 1,67 Poids idéal (AIBW) : 57,07	342 857 351 €	0,00 %
EI (AS3)	Prise en compte	Non prise en compte	347 354 906 €	1,31 %
Testing costs (AS4)	100 % dans scénario avec ELAHERE	0 % dans scénario avec ELAHERE 0 % dans scénario sans ELAHERE	342 596 128 €	-0,08 %
Testing costs (AS5)	0 % dans scénario sans ELAHERE	100 % dans scénario avec ELAHERE 15 % dans scénario sans ELAHERE	342 818 167 €	-0,01 %
Partage du flacon (AS6)	Pas de prise en compte du partage du flacon	Prise en compte du partage du flacon	306 179 180 €	-10,70 %
Intensité relative de dose (AS7)	88,2 %	100 %	383 304 824 €	11,80 %
Valorisation des lignes ultérieures de traitement (AS8)	À partir de la cohorte FR de l'essai MIRASOL	À partir de la cohorte des patientes ITT de l'essai MIRASOL	341 817 934 €	-0,30 %

Tableau 84. Distribution des parts de marché dans le scénario pessimiste – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Année 1	Année 2	Année 3	Justification de la distribution des parts de marché
<b>Scénario sans ELAHERE</b>				
ELAHERE	0,0 %	0,0 %	0,0 %	Identique à l'analyse de référence
Placitaxel	27,0 %	27,0 %	27,0 %	
Doxorubicine liposomale pégylée	33,0 %	33,0 %	33,0 %	
Topotécan	10,0 %	10,0 %	10,0 %	
Gemcitabine	30,0 %	30,0 %	30,0 %	
Total	100 %	100 %	100 %	
<b>Scénario avec ELAHERE</b>				
ELAHERE	████	████	████	Arbitraire
Paclitaxel	████	████	████	
Doxorubicine liposomale pégylée	████	████	████	
Topotécan	████	████	████	
Gemcitabine	████	████	████	
Total	100 %	100 %	100 %	

Tableau 85. Distribution des parts de marché dans le scénario optimiste – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025

	Année 1	Année 2	Année 3	Justification de la distribution des parts de marché
<b>Scénario sans ELAHERE</b>				
ELAHERE	0,0 %	0,0 %	0,0 %	Identique à l'analyse de référence
Placitaxel	27,0 %	27,0 %	27,0 %	
Doxorubicine liposomale pégylée	33,0 %	33,0 %	33,0 %	
Topotécan	10,0 %	10,0 %	10,0 %	
Gemcitabine	30,0 %	30,0 %	30,0 %	
Total	100 %	100 %	100 %	
<b>Scénario avec ELAHERE</b>				
ELAHERE	■	■	■	Arbitraire
Paclitaxel	■	■	■	
Doxorubicine liposomale pégylée	■	■	■	
Topotécan	■	■	■	
Gemcitabine	■	■	■	
Total	100 %	100 %	100 %	

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	119
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	120

## 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 (version actualisée du 25 mars 2025) ;
- Rapport technique de l'efficience « ELAHERE (MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE)\_Rapport\_technique\_modele\_efficience\_ET.docx » (version actualisée du 12 mars 2025) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire « ELAHERE (MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE)\_Rapport\_technique\_AIB\_ET.docx » (version actualisée du 12 mars 2025) ;
- Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version actualisée du 12 mars 2025) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée du 12 mars 2025) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 25 février 2025.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

### 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'efficacité 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 doivent être fournis. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

### Analyse d'efficacité

---

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. Pouvez-vous compléter la présentation des résultats issus d'essais cliniques des durées de suivi et médianes associées (par bras et totales) ?
2. Pouvez-vous partager le plan d'analyse statistique, le clinical study report (CSR) de l'essai clinique MIRASOL ainsi que l'ensemble des tables « brutes » y figurant ?
3. Pouvez-vous partager l'annexe relative à la revue de la littérature clinique et économique, présentant notamment la méthodologie et les résultats ?

*Explication : l'annexe numérique ne semble pas avoir été versée au dossier.*

4. Pouvez-vous partager les supports de présentation utilisés afin de recueillir les avis des experts ainsi qu'un compte-rendu (CR) contresigné ?
- 

### CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

#### Population d'analyse

5. **Au regard de la population incluse dans l'essai MIRASOL (patientes avec une expression élevée des FR $\alpha$ ) et des résultats des analyses en sous-groupes de l'étude FORWARD-1, pouvez-vous redéfinir l'objectif et la population d'analyse en conséquence ? Dans le cas**

**contraire, des analyses en sous-population en fonction du niveau d'expression du récepteur alpha au folate (modéré / élevé) seront attendues.**

## Comparateurs

6. Concernant la modélisation d'un bras comparateur composite unique :
  - a. pouvez-vous développer l'argumentaire relatif à la modélisation d'un bras comparateur composite, au regard des données de survie observées dans l'essai clinique MIRASOL, des efficacités attendues (notamment de la gemcitabine par rapport aux traitements du bras comparateur) ?
  - b. au regard des éléments apportés en 6 .a, pouvez-vous discuter la pertinence de réaliser une analyse considérant uniquement les traitements du bras « chimiothérapie au choix de l'investigateur » (CCI) inclus dans l'essai MARISOL (analyse de référence, complémentaire avec exploration complète de l'incertitude, de sensibilité en scénario) ?
7. Disposez-vous d'éléments permettant d'expliquer le taux d'utilisation de presque 20% de la gemcitabine selon l'étude ESME ?

*Explication : Ce taux semble élevé au regard de l'absence d'AMM de la gemcitabine dans l'indication et des éléments discutés dans le compte-rendu scientifique versé au dossier.*

8. Pouvez-vous documenter la proportion de patientes dans l'indication éligible à une association bévacizumab + chimiothérapie et justifier davantage l'exclusion de ce comparateur dans l'analyse compte tenu de son utilisation en pratique courante (cf. le taux d'utilisation rapporté à partir de l'étude ESME).

## Horizon temporel

9. **Compte-tenu des données épidémiologiques sur la survie des patientes de l'indication, et des hypothèses d'extrapolation des données d'efficacité, pouvez-vous retenir un horizon temporel plus court en analyse de référence ?**

---

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

10. Si disponibles, pouvez-vous présenter les données de l'accès compassionnel de ELAHERE (accordé le 29 août 2022) notamment celles relatives aux caractéristiques démographiques et cliniques des patientes incluses et discuter de leur transposabilité à la population simulée ?
11. Concernant l'étude ESME, pouvez-vous expliquer la différence entre la définition retenue pour la population 2 (définition des recommandations) et celle retenue pour la population 3 (définition de l'étude MIRASOL) ?
12. Pouvez-vous discuter des différences observées en termes de ligne de traitement antérieure entre la population de l'étude MIRASOL et celle de l'étude ESME ?

### Extrapolation des données de survie

13. **Pouvez-vous définir la notion de patientes « longs répondeurs », et préciser les données de la littérature ainsi que les données observées supportant la plausibilité de longs répondeurs après traitement par ELAHERE ?**
14. Concernant le(s) jeu(x) de données disponibles issues de l'essai clinique MARISOL :
  - a. pouvez-vous confirmer que l'analyse réalisée considère les données observées lors du gel de la base de mars 2023 ?
  - b. des données issues d'un gel de la base en novembre 2023 (feuille cf. Raw\_KM [plots] du modèle Excel « ELAHERE\_Modele\_efficience (CEESP\_TY\_03) ») sont-elles

disponibles ? Si oui, pouvez-vous les présenter (courbes de KM et tableaux présentant les résultats) et discuter de la pertinence d'une analyse de sensibilité en scénario les considérant ?

**15. Concernant l'analyse de l'hypothèse des risques proportionnels (survie sans progression [SSP] et survie globale [SG]) et l'estimation de courbes de survie dans chaque bras :**

- a. pouvez-vous présenter et discuter via un graphique (figurant les intervalles de confiance IC95%), l'évolution au cours du temps des risques instantanés observés pour la SSP et la SG (données observées) ?
- b. pouvez-vous présenter et discuter via un graphique (figurant les intervalles de confiance IC95%), l'évolution du HR pour la SSP et la SG (données observées) ?
- c. **pouvez-vous développer l'argumentaire relatif au rejet de l'hypothèse des risques proportionnels sur la SSP et sur la SG ?**

*Explication : Les analyses visuelles et les tests statistiques réalisés ne permettent pas de rejeter l'hypothèse de risques proportionnels dans l'essai clinique MIRASOL. Dans ce cas, l'approche recommandée en analyse de référence est d'estimer un modèle de survie unique à partir de l'ensemble des données et d'appliquer un effet traitement constant dans l'extrapolation (SSP et SG), ce qui reste hypothétique. Le choix d'estimer les survies globales de manière indépendante comme le choix des fonctions selon le bras considéré pour SSP et SG semble uniquement basé sur avis d'experts pour mettre en exergue un effet « long répondeur », ce qui est encore plus hypothétique.*

- d. **Au regard des éléments apportés en 15.c, une modélisation dépendante des données de survie globale pourra être attendue. Dans le cas où l'estimation indépendante entre les bras des données de survie globale est maintenue en analyse de référence :**

- i. **il est attendu que les courbes de survie globale soient estimées à partir de distributions statistiques identiques pour les bras ELAHERE et CCI, tout en assurant un ajustement statistique cohérent.**

*Explication : À date, les courbes de survie de globale ne figurent pas de plateau, et le gain en SG observé ne semble pas être suffisant pour soutenir le recours à des fonctions d'extrapolation différentes. L'existence de patientes « longs répondeurs » ne semble pas être supportée par les données cliniques observées.*

- ii. **pouvez-vous présenter et discuter via un graphique (figurant les intervalles de confiance IC95%), l'évolution des risques instantanés de décès estimés au cours de la simulation, notamment au regard de ceux observés ?**
- iii. **pouvez-vous présenter et discuter via un graphique (figurant les intervalles de confiance IC95%), l'évolution du HR pour la SG au cours de la simulation, notamment au regard de celle observée ?**
- iv. pouvez-vous présenter plus en détail l'analyse de sensibilité en scénario n°5 (modèle dépendant pour la survie sans progression et la survie globale) et développer les analyses de sensibilité associées ?

16. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario considérant une loi permettant des extrapolations plus « optimiste » ainsi qu'une analyse considérant une loi permettant des extrapolations plus « pessimiste » pour la modélisation de la SG du bras ELAHERE et CCI ?

## **Gestion de la dimension temporelle**

**17. Concernant l'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement :**

- a. **pouvez-vous justifier l'hypothèse d'un maintien de l'effet du traitement sur la SG au cours du temps ? Un rationnel reposant sur des données cliniques (FORWARD-1) ou issu de la littérature est attendu en vue du maintien de cette hypothèse en analyse de référence. Compte tenu de cette hypothèse pouvez-vous discuter de l'évolution au cours du temps du HR estimé sur la SG (cf. question 18.d.3) ?**
- b. **En fonction de la réponse à (i), la modélisation d'une perte de l'effet traitement au cours du temps est attendue.** Pouvez-vous alors présenter et discuter les graphiques suivants :
  - i. évolution du HR estimé (SG) en fonction du temps, selon la prise en compte ou non d'une perte de l'effet traitement ;
  - ii. courbe de survie globale estimée en fonction du temps, selon la prise en compte ou non d'une perte de l'effet traitement ?
- c. Disposez-vous d'avis experts quant à la plausibilité clinique de l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement ?

**18. Pouvez-vous compléter l'exploration de l'incertitude des analyses de sensibilité en scénario, conformément aux recommandations du guide méthodologique ?**

19. Pouvez-vous expliciter comment la durée de traitement relative à la gemcitabine a été prise en compte dans la modélisation ?

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

20. Pouvez-vous justifier le choix de retenir un modèle mixte pour mesures répétées (MMMR) pour estimer les scores d'utilité par rapport à un modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) ?

21. Pouvez-vous présenter et justifier le choix des covariables retenues dans le MMMR ?

22. Concernant les données manquantes :

- a. une méthode de gestion des données manquantes a-t-elle été considérée ? si oui, pouvez-vous justifier le choix de la méthode considérée ?
- b. Si non, pouvez-vous justifier l'absence de considération d'une méthode permettant de pallier les données manquantes ?
- c. pouvez-vous discuter de l'impact des données manquantes sur l'estimation des résultats du modèle (si pertinent via des analyses de sensibilité en scénario) ?

23. Concernant l'exploration de l'incertitude relative aux scores d'utilité :

- a. 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 ?
- b. pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario intégrant les données d'utilité estimées via le mapping de van Hout et al. (conversion des données EQ-5D-5L en données EQ-5D-3L, valorisées selon la matrice de pondération des préférences françaises) ?
- c. **si disponibles, pouvez-vous présenter les scores d'utilité estimés à partir des questionnaires EQ-5D-5L collectés dans l'étude FORWARD-1 et réaliser une analyse de sensibilité en scénario considérant ces données ?**

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

**24. Pouvez-vous partager un fichier de valorisation des coûts utilisant directement les données disponibles (étude nationale des coûts, référentiel des actes, table nationale de codage de biologique etc.) ou intégrer ces fichiers dans le modèle et limiter l'utilisation de données brutes dans ce dernier ?**

25. Concernant la modélisation des traitements ultérieurs :

- a. pouvez-vous discuter de la transposabilité de la répartition des traitements post-progression observée dans l'essai à la pratique courante attendue ?
- b. pouvez-vous considérer en analyse de référence la répartition des traitements ultérieurs observés pour les patientes françaises de l'essai MIRASOL ?

26. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas inclure les coûts associés aux examens ophtalmologiques dans l'analyse ?

**27. Concernant le test compagnon (Ventana® FOLR1) évaluant le niveau d'expression du récepteur alpha du folate :**

- a. **pouvez-vous justifier son exclusion des postes de dépenses de l'analyse ?** Selon la réponse apportée, pouvez-vous mettre à jour l'analyse de référence ou a minima réaliser une analyse de sensibilité intégrant ce poste de dépense (en cohérence avec les choix réalisés pour l'analyse d'impact budgétaire [AIB]) ?
- b. pouvez-vous discuter de l'impact d'une variation de la définition d'un niveau d'expression « élevé » ou « modéré/élevé » du récepteur alpha du folate, sur l'estimation de la population cible ?
- c. disposez-vous de données relatives au ratio de patientes présentant une proportion de cellules tumorales viables comprise entre 65-85% (ayant nécessité un nouvel examen de la lame)<sup>2</sup>? Le cas échéant, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité le considérant dans la valorisation du test ?
- d. pouvez-vous détailler les conditions d'accès au test (étapes préalables à la réalisation du test chez une patiente) ?

---

## RESULTATS

**28. Pouvez-vous discuter du bénéfice observé dans l'état post-progression en termes de QALY, en lien avec la question 17.b ?**

*Explication : Le gain en QALY semble provenir principalement des patientes encore en vie dans l'état post-progression (cf. tableau 62 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité, ce qui souligne l'importance des choix et hypothèses relative à cet état de santé).*

---

## 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.**

1. Pouvez-vous développer l'argumentaire relatif au choix d'un horizon temporel de 3 ans ? Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité considérant un horizon temporel de 5 an ?
2. Concernant l'estimation de la population cible :

---

<sup>2</sup> VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx/Dx Assay. [P220006\\_physician\\_labeling\\_cmbnd.pdf](#)

- a. pouvez-vous discuter de l'impact d'une variation de la définition d'un niveau d'expression « élevé » ou « modéré/élevé » du récepteur alpha du folate, sur l'estimation de la population cible ?
  - b. l'amplitude de cette variation est-elle / serait-elle captée par les analyses de sensibilité explorant l'incertitude relative au nombre de patientes éligibles à un traitement ? Le cas échéant, pouvez-vous adapter l'analyse de sensibilité en conséquence ?
  - c. le cas échéant, en lien avec la question 5, pouvez-vous discuter des proportions de patientes exprimant le FR $\alpha$  (modérée / élevée) ?
- 3. Pouvez-vous développer l'argumentaire relatif aux estimations des parts de marché au regard de la diffusion observée dans le cadre de l'accès compassionnel ?**
  - 4. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario sur les parts de marché considérant des hypothèses alternatives de pénétration de ELAHERE sur le marché ?**

*Explication : les analyses de sensibilité actuelles sur les parts de marché sont fondées sur des bornes arbitraires.*

5. Concernant le test évaluant le niveau d'expression du récepteur alpha du folate, pouvez-vous produire une analyse prenant en compte le nombre de test(s) nécessaire(s) pour détecter une patiente présentant un niveau d'expression du récepteur élevé dans l'estimation du coût du test ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Forest plot du critère de jugement principal (SSP) de l'essai MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	37
Figure 2. Forest plot du critère de jugement secondaire clé, survie globale, de l'essai MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	38
Figure 3. Stratégie thérapeutique selon les recommandations européennes de l'ESMO – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	39
Figure 4. Présentation schématique du modèle AUC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	46
Figure 5. Algorithme de sélection des modèles et fonction d'extrapolation (5) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	48
Figure 6. Log cumulative hazard de la SG – ELAHERE VS Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	49
Figure 7. Résidus de Schoenfeld pour la SG – ELAHERE VS Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	49
Figure 8. Évolution au cours du temps des risques instantanés observés pour la SG - à gauche ELAHERE et à droite chimiothérapie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	50
Figure 9. Évolution du risque dans le temps pour la SG (Hazard over time plot) — ELAHERE VS Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	50
Figure 10. Extrapolation de la courbe de survie globale, modèle dépendant — ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	51
Figure 11. Extrapolation de la courbe de survie globale, modèle dépendant — Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	51
Figure 12. Risques instantanés au cours du temps en fonction des modèles dépendants – survie globale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	52
Figure 13. Évolution des risques instantanés – survie global fonction Weibull – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	53
Figure 14. Estimation du HR modélisé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	53
Figure 15. Analyse de référence — Extrapolation de la courbe de survie globale avec la fonction Weibull – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	54
Figure 16. Extrapolation de la courbe de survie sans progression — ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	55
Figure 17. Extrapolation de la courbe de survie sans progression — Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	55

Figure 18. Analyse de référence — Extrapolation de la courbe de survie sans progression avec la fonction Log-normale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	57
Figure 19. Courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement - Paclitaxel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	57
Figure 20. Courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement - DLP – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	58
Figure 21. Courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement - Topotecan – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	58
Figure 22. Extrapolation de la durée de traitement - ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	59
Figure 23. Analyse de référence – durée de traitement	59
Figure 24. Coût unitaire des examens biologiques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	75
Figure 25. Diagramme de Tornado de l'ASD – Analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	98
Figure 26. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	99
Figure 27. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	100
Figure 28. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse en scénario, prix █████ %) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	101
Figure 29. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario, prix █████ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	101
Figure 30. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse en scénario, prix █████ %) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	102
Figure 31. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario, prix █████ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	102
Figure 32. Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse en scénario, prix █████ %) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	103
Figure 33. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario, prix █████ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	104
Figure 34. Graphique de la relation linéaire entre le prix d'ELAHERE et son RDCR versus les chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	104
Figure 35. Schéma de l'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	107
Figure 36. Diagramme de Tornado de l'ASD – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	114

# 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	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5. Essais cliniques en cours	9
Tableau 6. Étapes de calcul et sources de données pour l'estimation de la population cible – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	25
Tableau 7. Projection de la population cible sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	26
Tableau 8. Distribution des parts de marché sans l'introduction d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	28
Tableau 9. Distribution des parts de marché avec l'introduction d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	29
Tableau 10. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios	33
Tableau 11. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'ELAHERE dans la prise en charge de l'indication évaluée	34
Tableau 12. Synthèse des choix structurants – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	36
Tableau 13. Exposition antérieure au bevacizumab – Essai MIRASOL – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	39
Tableau 14. Sélection des comparateurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	40
Tableau 15. Population française de l'essai MIRASOL et transposabilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	42
Tableau 16. Transposabilité de la population de l'essai MIRASOL à la population française – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	44
Tableau 17. Synthèse des données cliniques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	47
Tableau 18. Ajustement des fonctions aux données pour la survie globale — ELAHERE & Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	52
Tableau 19. Proportion de patientes en vie au cours du temps — Fonction Weibull – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	54
Tableau 20. Ajustement des fonctions aux données pour la survie sans progression — ELAHERE & Chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	56
Tableau 21. Proportion de patientes dans l'état survie sans progression au cours du temps — Fonction Log-normale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	56

Tableau 22. Ajustement des fonctions aux données pour la durée de traitement - ELAHERE – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	59
Tableau 23. Événements indésirables de grade $\geq 3$ les plus fréquents ( $\geq 5$ % des patientes dans au moins un des groupes de traitement), population de tolérance – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	60
Tableau 24. Événements indésirables de grade 3 et plus, par patiente – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	61
Tableau 25. Événements indésirables de grade 2 retenu par les experts, par patiente – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	61
Tableau 26. Lignes de traitement ultérieures – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	62
Tableau 27. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	63
Tableau 28. Protocole d’évaluation des questionnaires EQ-5D-5L – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	65
Tableau 29. Taux de réponse aux questionnaires issus de l’étude MIRASOL – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	66
Tableau 30. Analyse descriptive : valeurs d'utilité regroupées par état de santé – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	66
Tableau 31. Modèles testés pour l'analyse des utilités – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	67
Tableau 32. Analyse de référence : modèle MMRM à 2 états sans ajustement sur les EI – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	67
Tableau 33. Analyse de sensibilité : modèle MMRM à 2 états avec ajustement sur les EI – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	67
Tableau 34 : Analyse de sensibilité – utilisation d’un modèle GEE pour l’estimation des utilités – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	68
Tableau 35. Désutilité associée aux événements indésirables – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	68
Tableau 36. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l’évaluation de la qualité de vie – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	69
Tableau 37. Indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	70
Tableau 38. Scénario prix considérés pour ELAHERE – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	70
Tableau 39. Intensité de dose relative moyenne ELAHERE – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	70
Tableau 40. Coût d'acquisition des chimiothérapies – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	71

Tableau 41. Proportion de patientes recevant un traitement ultérieur et répartition des traitements – population ITT MIRASOL – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	71
Tableau 42. Coût d'acquisition des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	71
Tableau 43. Schéma d'administration des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	72
Tableau 44. Coût d'acquisition et administration des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	72
Tableau 45. Coûts d’administration des traitements – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	72
Tableau 46. Synthèse des fréquences d’administration par régime de traitement – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	73
Tableau 47. Coût des consultations médicales – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	73
Tableau 48. Coûts des professionnels médicaux impliqués dans le parcours de soins dans l’état survie sans progression. – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	73
Tableau 49. Fréquence de recours aux actes biologiques – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	74
Tableau 50. Fréquence de recours des actes techniques – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	77
Tableau 51. Coûts des actes techniques – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	77
Tableau 52. Coûts des événements indésirables liés au traitement – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	78
Tableau 53. Coût des transports sanitaires – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	79
Tableau 54. Coût du décès – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	79
Tableau 55. Ressources consommées, coûts unitaires – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	80
Tableau 56. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l’évaluation des coûts – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	82
Tableau 57. Comparaison des SG et SSP d’ELAHERE et des chimiothérapies entre les données du modèle et celles de l’essai MIRASOL – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	83
Tableau 58. Résumé des études cliniques FORWARD I et MIRASOL – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	84
Tableau 59. Validité externe du modèle : comparaison à AURELIA et FORWARD I – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – mars 2025	86

Tableau 60. Résumé des évaluations économiques publiés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	86
Tableau 61. Comparaison des choix structurants et de la modélisation – analyse de référence du dossier VS Zhu et al. – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	87
Tableau 62. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	88
Tableau 63. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	90
Tableau 64. Analyses en scénario sur le prix d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	94
Tableau 65. Résultats de santé totaux (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	94
Tableau 66. Coûts par poste pour chaque intervention comparée actualisé – analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	94
Tableau 67. Résultats actualisés de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	95
Tableau 68. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	96
Tableau 69. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus les résultats – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	98
Tableau 70. Résultats de l'ASP (analyse de référence) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	99
Tableau 71. Résultats de l'analyse en scénario – Diminution du prix d'ELAHERE de ■■■ – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	100
Tableau 72. Résultats de l'ASP (analyse en scénario, prix ■■■ %) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	100
Tableau 73. Résultats de l'analyse en scénario – Diminution du prix d'ELAHERE de ■■■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	101
Tableau 74. Résultats de l'ASP (analyse en scénario, prix ■■■ %) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	102
Tableau 75. Résultats de l'analyse en scénario – Diminution du prix d'ELAHERE de ■■■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	103
Tableau 76. Résultats de l'ASP (analyse en scénario, prix ■■■ %) – ELAHERE versus chimiothérapies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	103
Tableau 77. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB d'ELAHERE – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	105

Tableau 78. Ressources consommées, coûts unitaires ou coûts par cycle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	109
Tableau 79. Effectifs des populations rejointes de l'AIB – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	111
Tableau 80. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	112
Tableau 81. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'ELAHERE dans la prise en charge de l'indication évaluée – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	113
Tableau 82. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus les résultats – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	114
Tableau 83. Analyse de sensibilité sur les hypothèses – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	115
Tableau 84. Distribution des parts de marché dans le scénario pessimiste – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	116
Tableau 85. Distribution des parts de marché dans le scénario optimiste – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mars 2025	117

# Références bibliographiques

---

1. Pautier P, Motte-Rouge TDL, Lécuru F, Classe JM, Ferron G, Floquet A, et al. Prise en charge médicale de la récurrence du cancer épithélial de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*. déc 2021;108(9):S22-32.
2. Pautier P, Kalbacher E, De La Motte Rouge T, Bonnetain F, Lesoin A. Cancer de l'ovaire : la rechute précoce. *Bulletin du Cancer*. mai 2017;104:S32-8.
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2024.
4. Flexible methods for survival analysis TSD [Internet]. 2022 [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/flexible-methods-survival-analysis>
5. Survival analysis TSD [Internet]. 2024 [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
6. INCa. Panorama des cancers en France [Internet]. 2023 juill. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/content/download/473754/7178564/file/Panorama\\_des\\_cancers\\_2023.pdf.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/473754/7178564/file/Panorama_des_cancers_2023.pdf.pdf).
7. Céleste B. RUBRACA 200 mg, 250 mg et 300 mg.
8. HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour ZEJULA [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16722\\_ZEJULA\\_PIC\\_%20Ins\\_Avis%20CT16722.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16722_ZEJULA_PIC_%20Ins_Avis%20CT16722.pdf)
9. Cheeseman S, Levick B, Sopwith W, Fenton H, Nam EJ, Kim D, et al. Ovarian Real-World International Consortium (ORWIC): A multicentre, real-world analysis of epithelial ovarian cancer treatment and outcomes. *Front Oncol*. 27 janv 2023;13:1114435.
10. Agency EM. Elahere | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elahere>
11. Bilan démographique 2023 - Insee Première - 1978 [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004>
12. 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.
13. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 18 sept 2006;95(6):683-90.
14. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne JG, Faghmous I, et al. Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Adv Ther*. août 2022;39(8):3678-95.
15. Valentine WJ, Norrbacka K, Boye KS. Utilities for Complications Associated with Type 2 Diabetes: A Review of the Literature. *Advances in Therapy*. 21 mai 2024;41(7):2655.
16. Zhu Y, Lin Y, Liu K, Zhu H. Mirvetuximab soravtansine in platinum-resistant recurrent ovarian cancer with high folate receptor-alpha expression: a cost-effectiveness analysis. *J Gynecol Oncol*. 2024;35:e71.
17. Guide méthodologique : choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf)

# Abréviations et acronymes

---

ACE	Analyse Coût-Efficacité
ACU	Analyse Coût-Utilité
AIC	Akaike Information Criterion (Critère d'Information d'Akaike)
ALD	Affection Longue Durée
AM	Assurance Maladie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AV	Année de vie
AVG	Année de vie Gagnée
BDM-IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
BIC	Bayesian Information Criterion (Critère d'Information Bayésien)
CA	Chiffre d'Affaires
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CI	Confidence Interval (Intervalle de confiance)
CIM	Classification Internationale des Maladies
CT	Commission de la transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
DLP	Doxorubicine Liposomale Pégylée
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Événement indésirable
EIG	Événement Indésirable Grave
ENC	Échelle Nationale des Coûts
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer)
ESME	Épidémiologie et Survie des Maladies Oncologiques
ESMO	European Society for Medical Oncology (Société Européenne d'Oncologie Médicale)
EUR	Euro (monnaie)
FR	France
FR $\alpha$	Récepteurs alpha du folate
GEE	Generalized Estimating Equations (équations d'estimation généralisées)
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAD	Hospitalisation À Domicile

HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital De Jour
HR	Hazard Ratio
HRQL	Health-Related Quality of Life
HT	Horizon Temporel
HTA	Health Technology Assessment
IC	Intervalle de Confiance
INCA	Institut National du Cancer
IPC	Indice des Prix à la Consommation
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITT	Intention To Treat
IV	Intraveineux
JO	Journal Officiel
KM	Kaplan-Meier
MIRV	Mirvetuximab
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (modèle mixte à mesures répétées)
NA	Non Applicable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (survie globale)
PARP	Poly(ADP-ribose) polymérase
PF	Progression-Free (Sans progression)
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
PFS	Progression-Free Survival (survie sans progression)
PI	Poids Idéal
PIA	Poids Idéal Ajusté
PICCOLO	Plateforme d'Intégration des Connaissances en Oncologie
PP	Per Protocol
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTTC	Prix Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality-Adjusted Life Year (année de vie ajustée sur la qualité)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
SG	Survie Globale
SLR	Systematic Littérature review
SMR	Service Médical Rendu

SSP	Survie Sans Progression
TSD	Technical support document
TTC	Toutes Taxes Comprises
VS	Versus

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

