



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

BRAFTOVI (encorafénib)

Cancer colorectal métastatique

Validé par la CEESP le 9 février 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse 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
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	16
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	18
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	21
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	25
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	25
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	25
4.1.2. Choix structurants	25
4.1.3. Modélisation	29
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	50
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	53
4.1.6. Validation	71
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	73
4.2.1. Résultats dans l'analyse principale	73
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	75
4.2.3. Analyses complémentaires exploratoire	87
4.2.4. Analyses complémentaires complètes	88
4.3. Discussion et conclusion	89
4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel	89
4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS	90
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	91
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	91
5.1.1. Objectif de l'analyse proposée	91
5.1.2. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire	91

5.1.3. Méthode et hypothèses	93
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	95
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	95
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	99
5.3. Discussion et conclusion	101
Table des annexes	103
Table des illustrations et des tableaux	111
Références bibliographiques	115
Abréviations et acronymes	116

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

Haute Autorité de santé – Service communication 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 – février 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Pierre Fabre, soutient une demande d'inscription de BRAFTOVI (encorafénib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

L'encorafénib est déjà pris en charge dans une première indication en association au binimetinib pour le traitement des patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (JO du 22/08/2019).

La demande de remboursement concerne le traitement, en association au cétuximab, de la population des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 02/06/2020 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1 300 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur étaient de 1 220,17 € HT, pour 75 mg (J.O. n°0194 du 22/08/2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR – **invalidé par la CEESP** – de 132 631 €/QALY versus cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de BRAFTOVI (encorafénib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

L'industriel mentionne qu'une étude est en cours et est susceptible de donner lieu à une extension d'indication dans le cancer du poumon non à petites cellules BRAF-muté.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif, tel que défini par l'industriel, est d'établir l'efficience de l'encorafénib dans le traitement des patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication soulève une réserve majeure portant sur les comparateurs de l'analyse principale, du fait du faible usage dans la pratique courante du comparateur retenu, de l'exclusion du bévacizumab et de l'instabilité de la frontière d'efficience dans les analyses exploratoires complémentaires. En effet, l'analyse exploratoire fournie par l'industriel pointe l'importance de la prise en compte du bévacizumab dans l'analyse, puisqu'il figure sur la frontière d'efficience, et domine le comparateur de l'essai pivot.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au-delà de la réserve majeure mentionnée précédemment, l'évaluation de l'efficience repose sur des données issues d'une analyse postérieure à l'analyse principale et qui ne correspondent pas à celles soumises à titre principal pour le remboursement.

La comparaison du traitement évalué à deux modalités de traitement dont les résultats sont rapportés conjointement et l'absence d'analyse en sous-groupe en fonction de la ligne de traitement limitent l'interprétation des résultats de l'évaluation.

La transposabilité de la population simulée à la population d'analyse n'est pas assurée en raison d'une part des critères d'exclusion de l'essai pivot, ne permettant pas d'évaluer l'efficience sur une proportion de patients pourtant éligibles au traitement. D'autre part, l'étude en pratique courante permettant de vérifier cette transposabilité présente de nombreuses limites.

Compte tenu des réserves méthodologiques que présente ce dossier, et de l'absence de comparaison indirecte robuste avec un traitement cliniquement pertinent et utilisé en pratique courante dans cette indication (le bévacizumab), la CEESP conclut que l'efficience de ce produit n'est pas démontrée chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de l'encorafénib associé au cétuximab est acceptable.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire à 5 ans du remboursement d'encorafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur est estimé à [REDACTED] d'euros. Le remboursement d'encorafénib se traduirait par un transfert budgétaire du médicament hospitalier vers le médicament de ville du fait de la substitution de traitements injectables administrés à l'hôpital par un traitement per os délivré en ville.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- le manque de données comparatives avec le bévacizumab ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus les comparateurs cliniquement pertinents ;
- au-delà de cette réserve, la portée de l'analyse d'efficacité est limitée par l'agrégation de données relatives à plusieurs comparateurs et plusieurs lignes de traitement ;
- l'évaluation de l'efficacité se fonde sur un comparateur (cétuximab + FOLIRI ou irinotécan) représentant 14% de la prise en charge actuelle française ;
- l'incertitude entourant les données de qualité de vie n'est pas suffisamment explorée.

Considérant la réserve méthodologique majeure énoncée, la CEESP conclut que l'efficacité du produit encorafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur n'est pas démontrée.

L'introduction d'encorafénib dans la stratégie thérapeutique dans son extension d'indication chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur aurait un impact budgétaire de [REDACTED] sur les dépenses de l'assurance maladie dans un contexte où l'efficacité pour ce produit n'est pas démontrée.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en pratique courante, visant notamment à documenter :

- la qualité de vie des patients ;
- l'efficacité comparative de l'encorafénib associé au kétuximab par rapport à la prise en charge actuelle en France ;
- l'efficacité et la tolérance de l'encorafénib chez les patients présentant un score ECOG supérieur à 2.

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	-	+	++
Choix structurants			
Absence d'analyse en sous-groupe selon la 2e et 3e ligne de traitement, pourtant justifiée au regard des données cliniques disponibles et des recommandations d'usage différentes en fonction de la ligne de traitement		+	
Absence de données stratifiées selon la chimiothérapie (FOLFIRI ou irinotécan), qui limite l'interprétation des résultats de l'efficacité		+	
Fragilité de la comparaison du fait du faible usage en pratique courante du comparateur de l'analyse principale, de l'exclusion de bévacizumab des comparateurs, non justifiée au regard de son usage en pratique courante, et de l'instabilité de la frontière d'efficacité dans les analyses exploratoires complémentaires			++
Absence de discussion de l'exclusion des traitements de recours (trifluridine et regorafenib) recommandés en 3e ligne	-		
Modélisation			
Les critères d'exclusion de l'essai limitent la portée de l'évaluation à des groupes de patients pourtant éligibles au traitement, en particulier les patients présentant un score ECOG supérieur à 2		+	
Les caractéristiques des patients de l'étude de La Fouchardière ne permettent pas de vérifier la transposabilité des patients de l'essai aux patients français		+	
Choix d'une durée de traitement indépendante des états de santé, conforme aux données de l'essai, mais non vérifiée en pratique réelle et non conforme au RCP	-		
Intégration uniquement des événements indésirables survenant la première année et absence de justification du seuil de sélection à 2%		+	
Déséquilibres observés dans l'essai clinique entre les deux bras de traitement dans un sens qui pourrait avantager le produit évalué	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Faible nombre d'observations sur la qualité de vie en fin d'étude limitant les données relatives à la progression et aux événements indésirables tardifs	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Prise en compte de critères d'observance dans le calcul des coûts d'acquisition, conforme aux données de l'essai, mais non vérifiée en pratique réelle et non conforme au RCP	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Exclusion du panitumumab des comparateurs, reposant sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité non testée en analyse de sensibilité	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Absence d'analyse fondée sur les données du cut-off principal	-		
Analyse incomplète de l'incertitude associée aux coûts hospitaliers (multiplication d'analyses déterministes univariées plutôt qu'une analyse compilant l'ensemble des sources d'incertitude)		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Regroupement non justifié des anti-VEGF (bévacizumab et aflibercept)	-		
Prise en compte de critères d'observance dans le calcul des coûts d'acquisition, conforme aux données de l'essai, mais non vérifiée en pratique réelle et non conforme au RCP (identique à l'efficacité)	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif relatif à l'indication

Objet	Description
Traitement	BRAFTOVI (encorafénib), gélule de 75 mg, administrée par voie orale
Laboratoire	Pierre Fabre
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 02/06/2020 En association au cétuximab dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur
Indication demandée au remboursement	En association au cétuximab dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	-
ATU ou RTU	ATU de cohorte depuis le 02/06/2020 Indication : Traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1
Prix publié au J.O.	Coût pour 42 gélules de 75 mg : 1 339,95 € TTC (1 220,17 € HT) Coût de traitement annuel équivalent estimé par l'industriel : ████████ € TTC (en tenant compte d'une posologie à ████████ de la posologie recommandée selon le RCP et d'une durée de traitement de ████████ mois)
Population cible	Population cible : 1300 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an
Montant remboursable	Montant remboursable : ████████ d'euros par an (à 5 ans)
CA annuel	CA : ████████ d'euros par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 1 405,99 € par boîte de 42 gélules Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif de BRAFTOVI est l'encorafénib.</p> <p>Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la kinase RAF, supprimant ainsi la cascade RAS/RAF/MEK/ERK au sein des cellules tumorales exprimant la mutation BRAF V600E, y compris dans les lignées cellulaires du cancer colorectal.</p>
Pathologie concernée	<p>Le cancer colorectal (CCR) regroupe le cancer du côlon et le cancer du rectum. Il se développe à partir des cellules de la muqueuse épithéliale qui tapisse la paroi interne du colon et du rectum, le plus souvent par transformation cancéreuse progressive d'un adénome.</p> <p>Le CCR se situe au 3^e rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme après ceux de la prostate et du poumon.</p> <p>L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme. Avec 17 117 décès en 2018, il représente la 2^e cause de décès par cancer par an en France.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Il n'existe jusqu'à présent aucun traitement spécifique pour les patients de CCR métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E ayant reçu un traitement antérieur.</p> <p>Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique sont traités par défaut par les traitements standards actuellement recommandés pour les patients ayant un CCRm RAS sauvage.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>L'encorafénib en association au cétuximab est la 1^e et seule thérapie ciblée indiquée dans CCR métastatique chez les patients adultes porteur d'une mutation BRAF V600E ayant reçu un traitement systémique antérieur.</p>

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficacité de l'encorafénib associé à cétuximab par rapport à cétuximab et FOLFIRI ou irinotécan, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, qui ont reçu un traitement systémique antérieur.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.	
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	
Perspective : collective (assurance maladie et reste à charge patients)	Conforme	
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyse en scénario : 7 ans (RDCR -6%) et 10 ans (RDCR -10%).</i>	Adapté à l'histoire naturelle de la maladie.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -2%), 4% (RDCR +1%)</i>	Conforme	
Population d'analyse : Population de l'indication : patients adultes atteints d'un CCRm, porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur. <i>Analyse en sous-population : aucune</i>	Une analyse en sous-populations selon la ligne de traitement aurait pu être menée. Elle était justifiée et pertinente au regard des données cliniques disponibles et des comparateurs recommandés.	Importante
Options comparées Intervention évaluée : encorafénib + cétuximab Comparateurs : Un anti-EGFR (cétuximab) associé à une chimiothérapie (FOLFIRI ¹ ou irinotécan) Le bras comparateur est composé de 42% d'irinotécan et 58% de FOLFIRI, en fonction de l'usage et de la pratique habituelle de l'oncologue.	Le regroupement des chimiothérapies (FOLFIRI et irinotécan) sous un même bras contrôle ne permet pas de distinguer l'évaluation de l'efficacité de l'encorafénib en fonction du traitement reçu comme comparateur et limite l'interprétation des résultats de l'évaluation. Ce regroupement n'est pas justifié au regard des données d'efficacité et de tolérance. L'exclusion des anti-VEGF en raison de l'impossibilité de conduire une comparaison indirecte robuste, ne permet pas d'évaluer l'efficacité du produit versus bévacizumab	Importante Majeure

¹ FOLFIRI est composé d'irinotécan, d'acide folinique et de 5-FU.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyse de sensibilité : inclusion de bévacizumab + FOLFIRI, panitumumab + FOLFIRI ou irinotécan, aflibercept + FOLFIRI reposant sur des hypothèses d'équivalence ou de supériorité d'efficacité</i></p>	<p>Une analyse exploratoire incluant les anti-VEGF, dont la robustesse est limitée par l'absence de données spécifiques disponibles dans la population de l'étude, a été conduite et questionne sur une possible remise en cause de la frontière d'efficacité (puisque la prise en compte du bévacizumab dans l'analyse pourrait le placer sur la frontière d'efficacité, en rendant dominé le comparateur de l'essai pivot).</p> <p>Les traitements de recours utilisés en 3^e ligne, tels que le trifluridine et le regorafenib ont été exclus des comparateurs, sans justification. Une discussion à minima était attendue.</p>	<p>Mineure</p>

Modélisation

<p>Population simulée : population de l'essai BEACON</p> <p>Transposabilité de la population simulée à la population d'analyse de l'indication en France évaluée à partir d'une étude rétrospective de La Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019) (n=120)</p>	<p>Les caractéristiques de l'essai clinique de référence limitent la transposabilité et la portée des résultats à la population de l'indication, en particulier l'exclusion des patients avec un score ECOG 2, pourtant éligibles au traitement.</p> <p>L'étude de La Fouchardière ne permet pas de vérifier la transposabilité des patients de l'essai BEACON aux patients de l'indication susceptibles de recevoir le traitement en France.</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>
<p>Modèle : Modèle de survie partitionnée</p> <p>Etats du modèle : 3 états de santé mutuellement exclusifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans événement - Survie post-événement - Décès <p>Il est supposé que la durée sous traitement est indépendante des états de santé.</p>	<p>La structure du modèle correspond à l'histoire naturelle de la maladie.</p> <p>Le choix d'une durée de traitement indépendante des états de santé correspond davantage aux observations de l'essai clinique mais n'est pas conservateur (+3% sur le RDCR).</p>	<p>Mineure</p>
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables : EI de grade 3 et 4 observés pour au moins 2% des patients d'un des bras dans l'essai BEACON et intégrés au 1^{er} cycle du modèle.</p> <p>Observance et durée de traitement : prise en compte de l'intensité de la dose relative (permettant de tenir compte des interruptions temporaires des traitements et des réductions de dose) et du ratio d'exposition à la molécule sur la durée totale de traitement avec la stratégie (permettant de tenir compte de l'interruption anticipée de l'une des molécules de la stratégie).</p> <p>Traitement consécutif : traitements consécutifs après arrêt du traitement.</p>	<p>Sur les évènements indésirables :</p> <p>Intégration uniquement des EI survenant la première année.</p> <p>Seuil de 2% non justifié.</p> <p>La non-sélection des EI de grade 1-2 est recevable.</p> <p>Sur la durée de traitement :</p> <p>Les hypothèses de durée de traitement ne garantissent pas la transposabilité en pratique courante et sont favorables au produit évalué.</p> <p>Sur les traitements consécutifs</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	Aucune précision n'est apportée quant au motif d'arrêt de traitement.	
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 5 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation : Les données observées sont ajustées par une fonction paramétrique permettant une extrapolation au-delà du suivi de l'essai.</p>	<p>La durée de simulation est adaptée à l'histoire naturelle de la maladie</p> <p>La durée des cycles est acceptable</p> <p>Les hypothèses d'extrapolation sont acceptables</p>	
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p>Sources de données : essai BEACON</p> <p>L'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée pour la survie globale (SG), mais pas pour la survie sans progression (SSP). Par souci de cohérence entre ces critères cliniques, il est considéré que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée. Les mêmes modèles sont utilisés pour les deux traitements.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrapolation de la SSP : fonction log-logistique - Extrapolation de la SG : fonction log-logistique <p><i>Analyses de sensibilité : fonction gamma pour la SG (RDCR -7%), utilisation du HR au lieu de modélisation individuelle (RDCR -30%), modélisation piecewise prenant en compte l'évolution du taux de risque de la SG (RDCR -23%), utilisation des données de SG les plus matures (RDCR -12%).</i></p>	<p>Des déséquilibres sont observés entre les deux bras de traitement, notamment sur le sexe, la localisation de la tumeur primitive et l'ACE à l'inclusion, le score MSI élevé, dans un sens qui pourrait avantager le produit évalué. A contrario, la différence observée pour le score MSS pourrait désavantager le produit.</p> <p>La démarche méthodologique est clairement présentée et le choix de la fonction paramétrique est étayée.</p> <p>Plusieurs alternatives sont testées en analyse de scénario concernant le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels de la SSP, la SG et la durée de traitement. Le choix retenu par l'industriel est justifié.</p>	Mineure
<p>Sources de données des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : sélection des EI de grade 3-4 sur la fréquence (>2%) dans l'essai BEACON. EI intégrés au 1^{er} cycle du modèle</p> <p>Durée de traitement : Prise en compte de l'observance à partir de l'essai BEACON (RDI et ratio d'exposition à la molécule sur la durée totale de traitement avec la stratégie)</p> <p>Traitements post-progression : traitements consécutifs administrés à au moins 5% des patients dans l'essai BEACON, après progression.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : durée de traitement équivalente à la SSP (RDCR +3%), non prise en compte du RDI et du ratio d'exposition à 1 (RDCR +10%), variation du pourcentage de patients recevant un traitement consécutif (RDCR -3,7 à +3,7%),</i></p>	<p>Le nombre d'EI de fréquence inférieure à 2% est très important ce qui renforce la nécessité de justifier le seuil retenu. Néanmoins, le profil de tolérance relativement favorable d'encorafénib limite le risque d'impact important de ce choix méthodologique.</p> <p>Les analyses de sensibilité font apparaître un cumul de choix favorables au produit évalué dans l'analyse principale.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve						
Validation								
<p>Validation interne : contrôle de la cohérence des différents paramètres et des résultats, vérification par une société externe.</p> <p>Validation externe : évaluation de la cohérence des données de survie globale avec des données menées en vie réelle issues de l'étude de Nunes et al (Nunes L, 2020) sur une population nordique.</p>	<p>Les méthodes de validations internes et externes sont acceptables.</p> <p>La SSP issue de l'essai pivot n'a pas pu faire l'objet de validation en raison de l'absence de données de la littérature.</p>							
Estimation de l'utilité								
<p>Sources de données : recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L. Valorisation sur matrice française.</p> <p>Le modèle n'intègre pas de désutilités associées aux EI (déjà intégrées dans les utilités de l'essai BEACON) et fait l'hypothèse d'une utilité indépendante du traitement.</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="165 703 983 863"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP</td> <td>0,883</td> </tr> <tr> <td>SPP</td> <td>0.840</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : Utilités 3L tout bras de traitement (RDCR +26%) et utilité 5L, traitement dépendante (RDCR -2%)</i></p>	Etat de santé	Utilité	SSP	0,883	SPP	0.840	<p>Le taux de remplissage du questionnaire est satisfaisant, mais intégrait un faible nombre d'observation en fin d'étude. Cela a plusieurs conséquences</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des scores d'utilité fondés sur nombre plus important de questionnaires dans l'état pré-progression vs post-progression - Limite le nombre d'observations associées à des EI intervenant plus tardivement, favorisant le produit évalué puisque davantage d'EI survenant plus tardivement sont observés dans le groupe encorafénib <p>Les données brutes ne sont pas documentées, ni la méthode d'estimation des données d'utilité obtenues.</p> <p>L'hypothèse de l'intégration des désutilités liée aux EI dans les scores d'utilités est argumentée et acceptable.</p>	Mineure
Etat de santé	Utilité							
SSP	0,883							
SPP	0.840							
Estimation des coûts								
<p>Coûts d'acquisition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prise en compte des tarifs de l'assurance maladie, des posologies RCP, des interruptions temporaires de traitements, des réductions de dose et des interruptions anticipées. - Partage de flacon <p>Coût d'administration : traitements administrés en intraveineuse (valorisation via ENC), incluant les coûts de transports (Cours des comptes 2016)</p> <p>Suivi médical : Prise en charge déterminée par le RCP de chaque molécule. Examens biologiques et radiologiques. Valorisation via tarif CCAM et TNB.</p> <p>Événements indésirables : valorisés via ENC</p>	<p>Dans le calcul des coûts d'acquisition, des critères d'observance sont pris en compte, avantageant ainsi le produit évalué. En effet, la pertinence de cette prise en compte est incertaine, et on ignore si elle reflète la pratique courante. Une analyse de sensibilité sans prise en compte du RDI et du ratio d'exposition augmente de 10% le RDCR.</p>	Mineure						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Transport sanitaire : rapport de la Cour des comptes 2016</p> <p>Soins de fin de vie : valorisés via ENC</p>		
Analyse de l'incertitude		
<p>Analyse déterministe univariée : Paramètre du modèle à partir de bornes arbitraires (+/-20%) ou bornes des IC95%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques des patients : âge, poids, taille - Observance : RDI et ratio d'observations - Utilités moyennes - Pourcentage de patients avec un traitement consécutif - Coûts : événements indésirables, administration <p>Analyse probabiliste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Probabilités, proportions et utilités : distribution beta - Coûts, doses et ressources : distribution gamma - Courbes de survie : distribution normale multivariée <p>Analyse en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Posologie du cétuximab : toutes les 2 semaines - Survie globale : fonction gamma, KM + distributions paramétriques - Observance : non prise en compte du RDI et/ou ratio d'exposition - Événements indésirables : sélection différente - Utilités : 3L et traitement dépendant - Variation du prix de l'encorafénib - Horizon temporel : 5 ans - Taux d'actualisation : 0% et 4% - Durée de traitement : fonction gamma, KM + extrapolations paramétriques - Pas de partage des flacons - Ajouts de comparateurs 	<p>Méthode conforme.</p> <p>Analyse en scénario incorporant les données du cut-off de l'analyse principale (février 2019) non fournie.</p> <p>Aucune analyse de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude autour de l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les anti-EGFR (panitumumab et cétuximab) n'a été fournie.</p> <p>Analyse incomplète de l'incertitude associée aux coûts hospitaliers (multiplication d'analyses déterministes univariées plutôt qu'une analyse compilant l'ensemble des sources d'incertitude).</p> <p>Aucune analyse de sensibilité documentée par des sources externes pour renseigner la qualité de vie n'a été fournie. La qualité de vie étant un critère secondaire exploratoire de l'essai BEACON, une incertitude quant aux résultats obtenus persiste.</p>	<p>Mineure</p> <p>Mineure</p> <p>Importante</p> <p>Importante</p>

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

Résultats de l'analyse principale – invalidés par la CEESP

Résultats

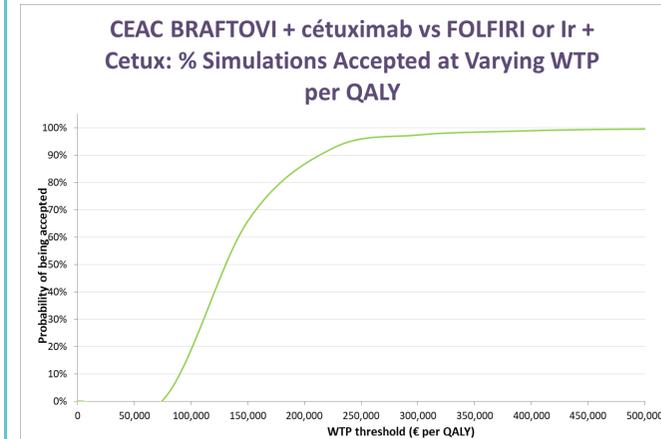
L'analyse principale comparant encorafénib + cétuximab versus cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan conduit à un RDCR de 132 631€/QALY et de 116 160€ par année de vie sur un horizon temporel de 5 ans.

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	0.72	0.85	/	/
encorafénib + cétuximab	85 525	1.04	1,21	116 160	132 631

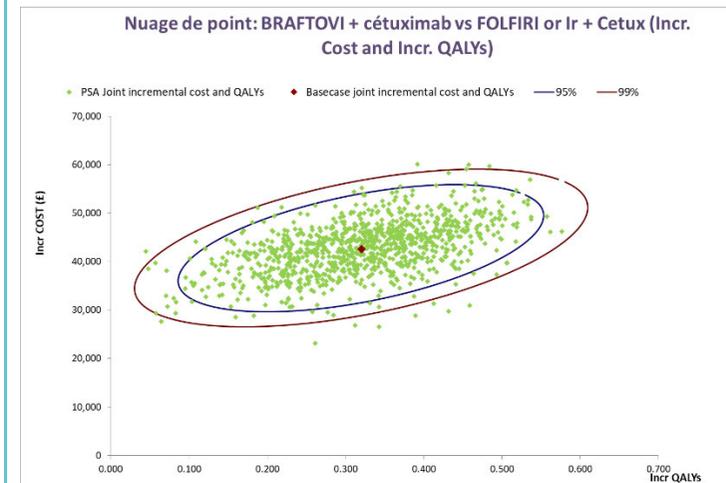
Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour encorafénib + cétuximab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 170 000€/QALY

Courbe d'acceptabilité



Repère coût-résultat



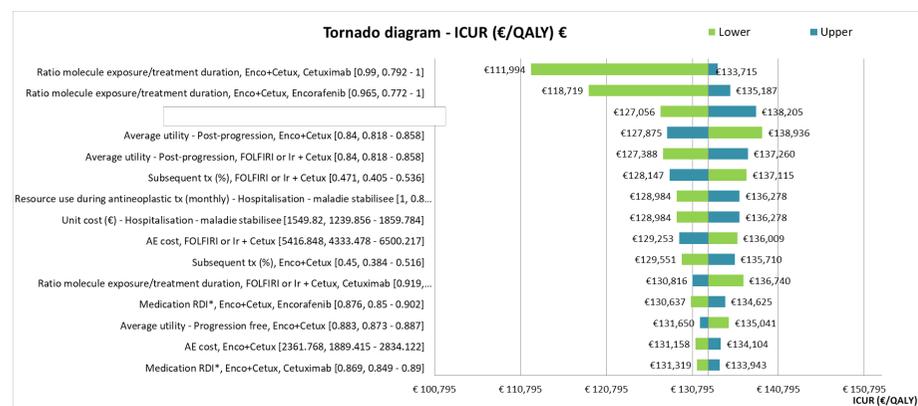
Analyse de l'incertitude paramétrique

Paramètres influençant le plus le RDCR

Analyse principale 132 631€/QALY	RDCR (€/QALY) associé	
	Borne basse	Borne haute
Ratio d'exposition de cé-tuximab dans la stratégie encorafénib + cé-tuximab	111 994	133 715
Ratio d'exposition de encorafénib dans la stratégie encorafénib + cé-tuximab	118 719	135 187
Coût d'administration (séance de chimiothérapie)	127 056	138 205
Utilité moyenne post-progression encorafénib + cé-tuximab	138 936	127 875

Diagramme de Tornado :

Pour l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR



Analyse de sensibilité en scénarios

Analyses de scénarios

Analyse principale : 132 631€/QALY	RDCR (€/QALY)	
EQ-5D-3L	166 944	+26%
% prix d'encorafénib	146 043	+10%
RDI et ratio d'exposition/durée à 1	145 733	+10%
Pas de RDI	144 451	+9%
Posologie recommandée de cé-tuximab	114 176	-14%
Modélisation de la survie à partir de fonctions de risque de décès	102 973	-23%

Variation du RDCR en fonction du prix d'encorafénib

Variation du prix d'encorafénib	RDCR	
%	146 043	+10%
%	125 925	-5%
%	119 219	+10%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																				
Objectif																						
L'objectif de cette analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières annuelles sur le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction de l'encorafénib associé à cétuximab dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.	L'objectif est cohérent																					
Choix structurants																						
Perspective : Assurance Maladie obligatoire <i>Analyse de sensibilité</i> : Aucune	Conforme																					
Horizon temporel : 5 ans (2021 à 2025) <i>Analyse de sensibilité</i> : Aucune	Conforme																					
Actualisation : Pas d'actualisation	Conforme																					
Population cible : patients adultes atteints de CCRm porteur d'une mutation BRAF V600E ayant préalablement reçu un traitement systémique, estimée à 1 300 nouveaux patients par an environ	Acceptable																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Valeur</th> <th>Nb patients</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cas incidents de CCR par année</td> <td>-</td> <td>43 336</td> <td>INCa</td> </tr> <tr> <td>Patients au stade métastatique</td> <td>50%</td> <td>21 668</td> <td>TNCD</td> </tr> <tr> <td>Patients CCRm présentant une mutation du gène BRAF</td> <td>11%</td> <td>2 383</td> <td>INCa</td> </tr> <tr> <td>Patients recevant une 2^e ligne de traitement</td> <td>55%</td> <td>1312</td> <td>Etude de la Fouchardière</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Valeur	Nb patients	Source	Cas incidents de CCR par année	-	43 336	INCa	Patients au stade métastatique	50%	21 668	TNCD	Patients CCRm présentant une mutation du gène BRAF	11%	2 383	INCa	Patients recevant une 2 ^e ligne de traitement	55%	1312	Etude de la Fouchardière		
Population	Valeur	Nb patients	Source																			
Cas incidents de CCR par année	-	43 336	INCa																			
Patients au stade métastatique	50%	21 668	TNCD																			
Patients CCRm présentant une mutation du gène BRAF	11%	2 383	INCa																			
Patients recevant une 2 ^e ligne de traitement	55%	1312	Etude de la Fouchardière																			

Modélisation

La modélisation des courbes (SSP et SG) et du temps sous traitement dans le modèle d'efficacité permet de renseigner la répartition des patients dans les différents états de santé et d'estimer les coûts pris en compte dans l'impact budgétaire. Il est supposé que les stratégies supplémentaires (bévacizumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule) par rapport au modèle coût-efficacité ont la même efficacité et tolérance que le bras contrôle de l'essai BEACON.

Le modèle repose sur des cohortes incidentes successives avec des patients entrant chaque année et suivis jusqu'à leur décès ou la fin de l'horizon temporel de 5 ans.

Modélisation des courbes correcte.

L'hypothèse d'équivalence d'efficacité et de tolérance entre le bévacizumab + chimiothérapie et le bras contrôle de l'essai est incertaine mais recevable.

Scénarios comparés, parts de marché et population rejointe

L'AIB compare 2 scénarios :

- SANS l'association encorafénib + cétuximab sur le marché
- AVEC l'association encorafénib + cétuximab sur le marché

Les parts de marché sont [REDACTED]

SANS l'association encorafénib + cétuximab

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
encorafénib + cétuximab	0%	0%	0%	0%	0%
Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■
Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

AVEC l'association encorafénib + cétuximab

Le regroupement des chimiothérapies (FOLFIRI et FOLFOX) dans la stratégie FOLFIRI semble justifié, les molécules étant intra-GHS, aucun impact n'est attendu sur leur coût.

Le regroupement des anti-VEGF (bévacizumab et aflibercept) dans la stratégie bévacizumab n'est pas justifié. Le coût d'acquisition mensuel de ce dernier est plus élevé que celui d'aflibercept. Le coût d'acquisition mensuel du comparateur anti-VEGF est donc surestimé. Cependant l'impact budgétaire est mineur, de l'ordre de 1%.

Le regroupement des anti-EGFR (cétuximab et panitumumab) semble justifié, au regard des coûts d'acquisition mensuels identiques entre ces deux stratégies.

Mineure

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
encorafénib + cétuximab	■	■	■	■	■
Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■
Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Analyse en scénario :

- variation des parts de marché des comparateurs dans le scénario avec encorafénib (+10% ; -10%)
- exclusion des chimiothérapies comme comparateur

Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité. Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie ou de la littérature, conformément à la perspective Assurance Maladie de l'AIB. Il est considéré que tous les patients sont pris en charge à 100%, dans le cadre de l'ALD n°30.

Les critiques formulées dans l'analyse de l'efficacité sont valables pour l'AIB. Dans le calcul des coûts d'acquisition, des critères d'observance sont pris en compte, avantageant ainsi le produit évalué. En effet, la pertinence de cette prise en compte est incertaine, et on ignore si elle reflète la pratique courante.

Mineure

Analyses de sensibilité

Analyses déterministes univariées : Paramètre du modèle à partir de bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%

- Caractéristiques des patients : poids, taille
- Observance : RDI et ratio d'exposition
- Pourcentage de patients métastatiques
- Pourcentage de patients avec un traitement consécutif
- Coûts : événements indésirables, administration, hospitalier

Méthode conforme

Analyses en scénario :

- Parts de marché
- Exclusion du comparateur FOLFIRI
- Variation des prix des stratégies de santé

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Population d'intérêt	Années	1	2	3	4	5	Total
Population cible		1312	1313	1315	1317	1319	6576
Scénario sans encorafénib + cétuximab							
Population rejointe	encorafénib + cétuximab	/	/	/	/	/	/
	Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■
	Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■	■
	Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■
Scénario avec encorafénib + cétuximab							
Population rejointe	encorafénib + cétuximab	■	■	■	■	■	■
	Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■

	Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■	■
	Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■

Impact budgétaire

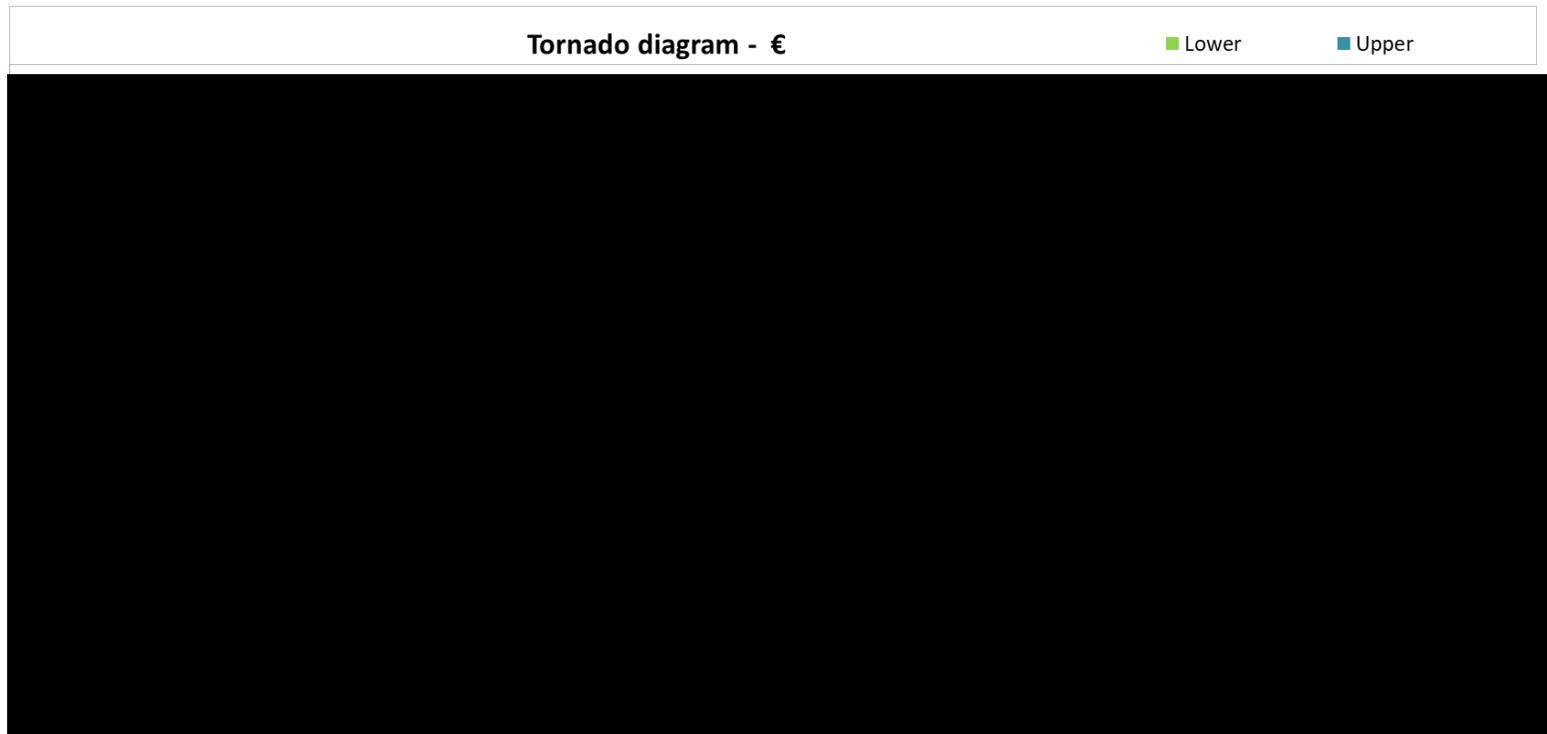
L'impact de l'introduction de l'encorafénib sur le marché est à 5 ans de ■■■■■■ soit environ ■■■■■■ d'euros.

Cet impact budgétaire est réparti ainsi au fil des ans : + ■■■■■■ en année 1, + ■■■■■■ en année 2, ■■■■■■ en année 3, + ■■■■■■ en année 4 et + ■■■■■■ en année 5.

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Scénario sans encorafénib						
encorafénib + cétuximab	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
FOLFIRI	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Bévacizumab + FOLFIRI	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■ €
Total	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■ €
Scénario avec encorafénib						
encorafénib + cétuximab	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
FOLFIRI	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Bévacizumab + FOLFIRI	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Coûts incrémentaux						
encorafénib + cétuximab	████████	████████	████████	████████	████████	████████
FOLFIRI	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bévacizumab + FOLFIRI	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Analyse de sensibilité



Scénario	Description	Impact budgétaire	Variation (%)
Analyse principale		██████████	-
Parts de marché	Scénario 1A - Variation parts de marché comparateurs de +10%	██████████	-2.61%
	Scénario 1B - Variation parts de marché comparateurs de -10%	██████████	2.61%
	Scénario 1C - Parts de marché de FOLFIRI à █████	██████████	-1.38%
Prix de encorafénib	Scénario 2A - Variation du prix d'encorafénib de █████	██████████	10.21%
	Scénario 2B - Variation du prix d'encorafénib de █████	██████████	-10.21%
Prix de cétuximab	Scénario 3A - Variation du prix de cétuximab dans le bras Cetux + FOLFIRI or Ir de █████	██████████	-1.49%
	Scénario 3B - Variation du prix de cétuximab dans le bras Cetux + FOLFIRI or Ir de █████	██████████	1.49%
Prix de bévacizumab	Scénario 4A - Variation du prix de bévacizumab de █████	██████████	-1.19%
	Scénario 4B - Variation du prix de bévacizumab de █████	██████████	1.19%

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

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Objectif de l'étude d'efficacité

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficacité de l'encorafénib associé à cétuximab par rapport à cétuximab associé à FOLFIRI ou irinotécan, pour le traitement des patients adultes français atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, qui ont reçu un traitement systémique antérieur.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.

4.1.2. Choix structurants

Tableau 5. Choix structurants de l'analyse principale

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée (AVG)	-
Perspective	Collective (Assurance maladie et reste à charge patients)	-
Horizon temporel	5 ans	7 ans et 10 ans
Actualisation	2,5%	0% et 4%
Population d'analyse	La population française atteinte de CCRm, porteuse d'une mutation BRAF V600E et ayant reçu un traitement systémique antérieur	-
Comparateurs	Inclus : Un anti-EGFR (cétuximab) associé à une chimiothérapie (soit FOLFIRI, soit irinotécan) Exclus : <ul style="list-style-type: none">- Les thérapies ciblées anti-VEGF, disposant d'indications plus larges, indépendantes du statut mutationnel des gènes RAS.<ul style="list-style-type: none">- CYRAMZA (ramucirumab)- AVASTIN (bévacizumab)- ZALTRAP (afibercept)- Les anticorps anti-EGFR, disposant d'indications limitées aux tumeurs avec un statut RAS non muté :<ul style="list-style-type: none">- ERBITUX (cétuximab)- VECTIBIX (panitumumab)- Traitements de dernier recours en cas d'échec ou inéligibilité à tous les traitements disponibles, notamment une chimiothérapie	Ajout de bévacizumab + FOLFIRI, panitumumab + FOLFIRI ou irinotécan, et d'afibercept

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
	<p>à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR, et disposant d'indications indépendantes du statut mutationnel des gènes RAS :</p> <ul style="list-style-type: none">- STIVARGA (régorafénib)- LONSURF (trifluridine / tipiracil)	

Analyse HAS

Type d'analyse

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

Perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement. La perspective retenue est acceptable au regard des recommandations.

Horizon temporel et actualisation

L'horizon temporel à 5 ans retenu en analyse principale apparaît comme suffisant pour estimer la quasi-totalité des coûts et des résultats de santé au regard de la survie attendue dans la population considérée, tout en maintenant un niveau d'incertitude acceptable. Les analyses de sensibilité à 7 et 10 ans permettent d'explorer l'incertitude associée à ce choix.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

Population d'analyse

La population d'analyse est similaire à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Elle intègre des patients en 2^e et 3^e ligne de traitement, sans les distinguer.

Cette distinction est jugée pertinente au regard :

- de la composition de l'essai BEACON : 65% des patients en 2^e ligne et 35% des patients en 3^e ligne (leur inclusion dans l'essai a été limitée) ;
- des survies médianes en matière de survie sans progression et surtout en matière de survie globale différentes en fonction de la 2^e et 3^e ligne de traitement ;
- des comparateurs recommandés (cf. partie comparateur).

Ces constats auraient justifié une analyse en sous-populations selon la ligne de traitement, dont le SEESP regrette l'absence.

Le comparateur retenu en analyse principale ne concerne qu'une partie de la population d'analyse : les patients en 2^e ligne de traitement après progression sous FOLFOXIRI +/- bévacizumab, excluant ainsi une partie de la population d'analyse.

Comparateurs

Le bras contrôle de l'essai BEACON

Le comparateur inclus est le bras contrôle de l'essai pivot, le cétuximab associé soit à la chimiothérapie FOLFIRI (58% des patients), soit à l'irinotécan (42% des patients).

La comparaison du traitement évalué à deux modalités de traitement dont les résultats sont rapportés conjointement limite l'interprétation des résultats de l'évaluation. En effet, en l'absence de données stratifiées selon le traitement, il n'est pas possible d'estimer si l'efficacité d'encorafénib varie selon la nature du comparateur.

L'industriel justifie ce regroupement par une efficacité et une tolérance similaires entre ces deux chimiothérapies. En effet, la différence d'efficacité (SG et SSP) entre les bras cétuximab + FOLFIRI et cétuximab + irinotécan n'est pas significative. Cependant une absence de différence significative ne signifie pas une équivalence significative. Le détail du test utilisé aurait pu a minima être

communiqué par l'industriel. Le taux de réponse objective (ORR) est deux fois plus élevé dans le bras cétuximab + FOLFIRI (2,3%) que dans le bras cétuximab + irinotécan (1,1%). Des différences d'évènements indésirables sont observées entre les deux chimiothérapies, et plus particulièrement sur les fréquences de survenue de vomissements et de neutropénies.

Certaines caractéristiques des patients varient entre les deux chimiothérapies, telles que le nombre de lignes antérieures (73,6% du bras traitement sont en 2^e ligne de traitement vs 54,3% du bras contrôle), l'usage antérieur d'irinotécan (44,2% dans le bras traitement vs 65,2% dans le bras contrôle) et le statut de résection de la tumeur primaire (48,8% dans le bras traitement vs 64,1% dans le bras contrôle).

Aucune donnée ne permet de vérifier la transposabilité du comparateur en pratique courante, en l'absence de données de prise en charge représentative de la population cible. Selon l'industriel, une majorité de patients sera traitée par FOLFIRI en 2^e ligne de traitement et une minorité en 3^e ligne de traitement.

Le bévacicumab et l'aflibercept (anti-VEGF)

L'exclusion de bévacicumab en raison de son indication dans le CCRm indépendante du statut mutationnel limite considérablement l'analyse dans la mesure où il s'agit d'un traitement proposé en pratique courante aux patients de la population d'analyse, notamment en l'absence de traitement spécifique selon le statut mutationnel. Les analyses à partir de données chez des patients avec mauvais pronostic n'ont pas été suffisamment explorées.

Suite à l'échange technique, l'industriel a mené une revue systématique de la littérature afin d'identifier les essais cliniques comparant cétuximab + chimiothérapie à un anti-VEGF + chimiothérapie. Des études cliniques ont été identifiées chez des patients présentant un statut mutationnel KRAS-WT. Seule l'étude Heinemann et al 2014 (Heinemann V, 2014) a permis de démontrer une efficacité significativement supérieure dans le bras cétuximab + chimiothérapie (FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI) par rapport au bévacicumab + chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement. Cependant, une autre étude, celle de Bennouna et al 2019 (Bennouna J, 2019), menée chez les patients en 2^e ligne (se rapprochant de l'indication évaluée) démontre une supériorité significative à 10% de l'efficacité du bras FOLFIRI ou FOLFOX + bévacicumab par rapport à FOLFOX ou FOLFIRI + cétuximab. Les études disponibles fournies ne permettent donc pas de conclure à une quelconque supériorité dans l'un des deux bras sans incertitude.

Deux analyses complémentaires ont été conduites par l'industriel : l'une utilisant les HR de l'étude Heinemann et al 2014 (Heinemann V, 2014), et l'autre utilisant une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre bévacicumab + FOLFIRI et cétuximab + FOLFIRI. En d'autres termes, l'approche 1 suppose que les anti-VEGF ont une efficacité moindre par rapport aux anti-EGFR, et l'approche 2 suppose une équivalence d'efficacité entre ces deux thérapies ciblées.

La première analyse est inexploitable puisque l'hypothèse faite n'est pas justifiée, et avantage le choix de l'industriel quant à l'exclusion du bévacicumab. La seconde analyse repose sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité plus convaincante, dans laquelle le bévacicumab est moins coûteux que le cétuximab, et tout aussi efficace, ce qui engendre une dominance et donc l'exclusion de ce dernier de la frontière d'efficience. Un RDCR peut être établi entre l'encorafénib + cétuximab et bévacicumab + FOLFIRI, et représente 150 566 €/QALY (par ailleurs erroné dans le rapport technique qui indique un RDCR de 101 017 €/QALY).

L'exclusion du second anti VEGF, l'aflibercept, n'est également pas justifiée ; l'industriel justifie ce choix en s'appuyant sur l'observation de la pratique courante, montrant une utilisation plus faible que le bévacicumab.

Les anti-VEGF + chimiothérapie sont tout autant utilisés en pratique courante que les anti EGFR + chimiothérapie chez les patients atteints de CCRm BRAF V600E mutés en 2^e ligne.

Le panitumumab (anti-EGFR)

L'exclusion de panitumumab en raison de son indication limitée aux CCRm avec un statut RAS non muté et de l'absence de données disponibles pour documenter son efficacité n'est pas justifiée. En particulier, la première est contradictoire avec la pratique courante puisque l'industriel souligne à plusieurs reprises dans le rapport technique que « les patients ayant un CCRm BRAF muté, sont traités par défaut par les traitements standards actuellement recommandés pour les patients ayant un CCRm RAS sauvage ».

A l'inverse, l'efficacité supposée équivalente entre le cétuximab et le panitumumab est justifiée, et repose sur différents éléments. En effet, l'anti EGFR est recommandé par l'ESMO, sans distinction entre les anti-EGFR (cétuximab et panitumumab), ce qui sous-entendrait que les anti-EGFR sont équivalents entre eux, et cela est confirmé par le rapport NICE TA439.

Cependant, l'analyse de sensibilité fournie ne permet pas d'exploiter l'incertitude entourant l'hypothèse d'une efficacité équivalente entre les anti-EGFR, puisque seuls les coûts varient.

Les comparateurs en 3^e ligne de traitement

En fonction de la ligne de traitement, les comparateurs recommandés sont différents : l'ESMO recommande en 2^e ligne pour les patients atteints d'un CCRm BRAF muté une chimiothérapie double associée au bévacizumab et en 3^e ligne de traitement le régorafénib ou trifluridine/tipiracil. Tandis que le TNCD recommande chez ces mêmes patients, en 2^e ligne, un anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) +/- irinotécan (après progression sous FOLFOXIRI/bévacizumab) et en 3^e ligne le régorafénib, le trifluridine/tipiracil, ou un anti-EGFR +/- irinotécan (si le patient est naïf d'anti-EGFR à l'issue des 1^{re} et 2^e lignes de traitement). En outre, en cas de non-éligibilité aux thérapies ciblées, les traitements de recours LONSURF (trifluridine / tipiracil) ou STIVARGA (regorafenib) pourront être envisagés et leurs exclusions ne sont pas discutées dans le rapport technique.

Au final, selon l'étude en pratique courante transmise, le comparateur de l'essai clinique représente 14% de la prise en charge en France, et est non optimal compte tenu de l'hétérogénéité de la population de l'étude

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population de l'essai BEACON, de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, issu d'un bras expérimental encorafénib associé au cétuximab, le comparant au bras contrôle (cétuximab associé soit à FOLFIRI soit à irinotécan).

Le bras expérimental est composé de 220 patients et le bras contrôle de 221 patients atteints de CCRm porteur d'une mutation BRAF V600E ayant reçu un traitement systémique antérieur.

Les caractéristiques des patients de l'essai BEACON sont présentées ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude BEACON. Source : note d'intérêt thérapeutique

Phase 3 randomisée

	ENCORAFENIB + CETUXIMAB N = 220	CONTROLE N = 221
Région, n (%)		
Amérique du nord	28 (12,7)	29 (13,1)
Europe	145 (65,9)	125 (56,6)
Reste du monde	47 (21,4)	67 (30,3)
Ethnie, n (%)		
Asie	25 (11,4)	39 (17,6)
Caucasien	183 (83,2)	172 (77,8)
Afro-américain	0 (0,0)	0 (0,0)
Autre	4 (1,8)	3 (1,4)
Non renseigné pour des raisons confidentielles	8 (3,6)	7 (3,2)
Sexe, n (%)		
Masculin	115 (52,3)	94 (42,5)
Féminin	105 (47,7)	127 (57,5)
Age, (ans)		
Moyenne (Ecart-type)	60,2 (11,65)	58,4 (12,07)
Médiane	61	60
Min, Max	30-91	27-91
Age par catégorie, n (%)		
< 65	137 (62,3)	149 (67,4)
65- < 75	63 (28,6)	55 (24,9)
≥ 75	20 (9,1)	17 (7,7)
ECOG PS à l'inclusion, n (%)		
0	112 (50,9)	108 (48,9)
1	104 (47,3)	113 (51,1)
2	4 (1,8) ^b	0 (0,0)
Stade métastatique à l'inclusion, n (%)		
Stade IV	220 (100,0)	221 (100,0)
Localisation de la tumeur primitive, n (%)		
Colon gauche	83 (37,7)	68 (30,8)
Colon droit	110 (50,0)	119 (53,8)
Colon doit et gauche	11 (5,0)	22 (10,0)
Inconnue	16 (7,3)	12 (5,4)
Résection de la tumeur primitive, n (%)		
Complètement réséquée	123 (55,9)	122 (55,2)
Partiellement réséquée / non réséquée	97 (44,1)	99 (44,8)
Nombre d'organes impliqués, n (%)		

Moyenne (écart-type)	3 (1,4)	3 (1,3)
Médiane	2	2
Min, Max	0-7	1-8
Nombre d'organes atteints, n (%)		
≤ 2	117 (53,2)	123 (55,7)
≥ 3	103 (46,8)	98 (44,3)
Sites des métastases, n (%)		
Foie	134 (60,9)	128 (57,9)
Poumons	83 (37,7)	86 (38,9)
Ganglions lymphatiques	82 (37,3)	88 (39,8)
Péritoine	97 (44,1)	93 (42,1)
Statut MMR (PCR), n (%)		
MSI-élevé	19 (8,6)	12 (5,4)
MSI-bas	1 (0,5)	1 (0,5)
MSS	157 (71,4)	147 (66,5)
Non évaluable	16 (7,3)	10 (4,5)
Donnée manquante	27 (12,3)	51 (23,1)
ACE à l'inclusion, n (%)		
> 5 µg/L	153 (69,5)	178 (80,5)
≤ 5 µg/L	67 (30,5)	42 (19,0)
Donnée manquante	0 (0,0)	1 (0,5)
CRP à l'inclusion, n (%)		
> 0.01 g/L	79 (35,9)	90 (40,7)
≤ 0.01 g/L	139 (63,2)	126 (57,0)
Donnée manquante	2 (0,9)	5 (2,3)
Statut BRAF V600E (Centralisé), n (%)		
Mutation détectée	201 (91,4)	201 (91,0)
Pas de mutation détectée	3 (1,4)	5 (2,3)
Aucune cellule néoplasique dans les tissus	1 (0,5)	3 (1,4)
Indéterminé	11 (5,0)	9 (4,1)
Donnée manquante	4 (1,8)	3 (1,4)
Statut RAS (Centralisé), n (%)		
Mutation détectée	1 (0,5)	5 (2,3)
Pas de mutation détectée	201 (91,4)	200 (90,5)
Indéterminé	7 (3,2)	4 (1,8)
Donnée manquante	11 (5,0)	12 (5,4)
Thérapie antinéoplasique systémique antérieur, n (%)		
Traitement systémique antérieur, n (%)	220 (100,0)	221 (100,0)

Nombre de lignes systémiques antérieures au stade métastatique, n (%)		
1	146 (66,4)	145 (65,6)
2	74 (33,6)	75 (33,9)
>2	0 (0,0)	1 (0,5)
Traitement antérieur par irinotecan, n%	114 (51,8)	117 (52,9)
Traitement antérieur par oxaliplatine, n%	210 (95,5)	201 (91,0)

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients de l'essai BEACON ont été comparées avec les données issues de l'étude rétrospective de La Fouchardière (De la Fouchardière C, 2019), incluant 120 patients français atteints de CCRm BRAF mutés et porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant initié une 2^e ligne de traitement entre 2013 et 2017.

Tableau 7. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai BEACON et dans l'étude française de la Fouchardière. Source : rapport technique de l'industriel

Caractéristiques	encorafénib + cétuximab N=220	cétuximab + FOLFIRI ou iri- notécan N=221	Patients français (étude de La Fouchardière) N=120
% Femmes	48%	57%	53%
Age, année	60	58	65
Taille en cm	168	167	NR
Poids en kg	70	70	NR
ECOG PS 0	51%	49%	NR
Colon gauche (incluant le rectum)	38%	31%	28%
Colon droit	50%	54%	58%
≥3 organes impliqués	47%	44%	22%*
Présence de métastases hé- patiques	61%	58%	54%*
1	66%	66%	NR
>1	34%	34%	NR
MSI-H	9%	5%	NR
CEA au départ > 5 ug/L	70%	81%	NR
CRP au départ > 10mg/L	36%	41%	NR

Analyse HAS

Au regard des données présentées, la transposabilité de la population simulée (patients inclus dans l'essai BEACON) à la population d'analyse (patients de l'indication en France) n'est pas assurée.

D'une part, l'essai clinique BEACON a des critères d'inclusion et d'exclusion différenciant les patients inclus des patients susceptibles de recevoir le traitement en pratique courante :

- les patients ayant reçu en 1^{re} ligne des inhibiteurs RAF, MEK et des anti EGFR ont été exclus de l'essai, et cela représente 15,8% des patients dans l'étude de la Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019) mobilisée pour décrire la pratique courante en France. Selon l'industriel, cette proportion devrait diminuer avec un recours plus fréquent au bévacizumab (anti-VEGF) en 1^{re} ligne ;
- les patients ayant un ECOG supérieur ou égal à 2 sont exclus de l'essai, alors même que leur traitement est plus compliqué du fait d'un âge plus avancé et de comorbidités plus fréquente, que l'AMM permet leur traitement par l'encorafénib en pratique courante et que l'industriel anticipe un accès de ces patients au traitement. La proportion de patients ayant un score ECOG 2 en France dans l'indication évaluée n'est pas connue. Une étude australienne (Travers A, 2020) estime un taux de 19% des patients (toutes lignes confondues) éligibles au traitement.

D'autre part, au-delà de ces différences, il est difficile de comparer la population incluse dans l'étude à la population susceptible de recevoir le traitement en pratique courante car cette dernière est mal connue. L'industriel compare la population de son essai à celle décrite dans l'étude de la Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019), étude ad hoc rétrospective réalisée à partir des dossiers de 120 patients dans 16 centres experts. Il s'agit de la seule source de données sur la pratique courante identifiée par l'industriel. La comparaison des patients de cette étude par rapport aux patients de l'essai clinique est limitée :

- peu de caractéristiques sont présentes dans l'étude de la Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019) au-delà du sexe, de l'âge et de la localisation de la tumeur, et en particulier, certaines susceptibles de modifier l'effet du traitement ou l'interprétation des résultats sont manquantes comme la classification TNM, ou une mesure permettant de rendre compte de l'état de santé général du patient ;
- parmi les données disponibles, plusieurs ne sont pas comparables comme le nombre d'organes impliqués et la présence de métastases hépatiques du fait d'un recueil de ces données différent entre l'étude rétrospective -recueil lors du diagnostic- et l'essai BEACON -recueil lors de l'inclusion ;
- sur les caractéristiques comparables, on observe que les patients en pratique courante sont plus âgés que ceux de l'essai pivot.

En outre, il semble peu probable que l'étude de la Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019) soit représentative de la population éligible au traitement en pratique courante, sans être en mesure d'évaluer pour autant si la population de l'essai clinique est davantage représentative de cette population. En effet, il s'agit de données collectées dans des centres experts, qui peuvent à la fois mettre en œuvre une prise en charge différente de la prise en charge habituelle (en particulier en matière de chirurgie), et prendre en charge une population particulière.

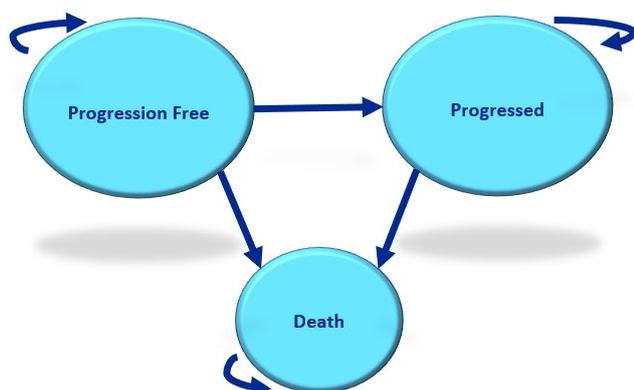
4.1.3.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Le modèle est un modèle de type « aire sous la courbe », présentant trois états de santé :

- Survie sans progression (SSP) ;
- Survie post-progression (SPP) ;
- Décès.

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel)



A l'entrée du modèle, tous les patients sont présents dans l'état « Survie sans progression » dans lequel ils reçoivent l'un des traitements comparés. Ils restent dans cet état jusqu'à apparition d'une progression ou d'un décès. A chaque cycle, ils peuvent rester dans l'état « Survie sans progression », évoluer dans l'état « Survie post-progression » ou décéder.

La progression est définie selon les critères de l'essai clinique, par un comité indépendant au regard des critères RECIST v1.1.

Le recours à un modèle de survie partitionnée permet d'utiliser directement les aires sous les courbes de Kaplan-Meier des essais cliniques comme données d'entrée lorsqu'elles sont disponibles. A chaque cycle du modèle la proportion de patients dans les différents états est calculée à partir des aires sous les courbes de SSP et SG estimées à partir des courbes de Kaplan Meier et des hypothèses d'extrapolation.

Le modèle considère que la durée sous traitement est indépendante des états de santé du modèle. Cette hypothèse repose sur les données observées dans l'essai, au cours duquel des patients ont interrompu le traitement avant progression alors que d'autres patients ont maintenu leur traitement malgré la progression. Ainsi, la durée de traitement est extrapolée à partir des données de l'essai BEACON et est présentée dans la partie relative à la prise en compte de la dimension temporelle.

Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables (EI)

Les événements indésirables de grades 3 et 4 observés chez plus de 2% des patients dans l'un des deux bras de l'essai BEACON sont sélectionnés.

Le modèle comptabilise les conséquences des EI uniquement au premier cycle au traitement.

- Observance

Deux paramètres sont utilisés pour intégrer dans la modélisation la prise effective du traitement observée dans l'essai BEACON :

- la dose relative (RDI) permettant de tenir compte des interruptions temporaires des traitements et des réductions de dose ;
- le ratio d'exposition à chaque molécule composant une stratégie sur la durée totale de traitement avec la stratégie permettant de tenir compte de l'interruption anticipée de l'une des molécules de la stratégie qui est maintenue.
 - Instauration d'un traitement consécutif

Le modèle tient compte des traitements consécutifs reçus par les patients après arrêt du traitement dans l'essai BEACON.

Analyse HAS

Type de modèle et états modélisés

Le choix de retenir un modèle d'aire sous la courbe est acceptable au regard des connaissances sur la pathologie et de la maturité des données disponibles. Les états de santé du modèle sont adaptés à la pathologie.

Le choix d'une durée de traitement indépendante des états de santé correspond davantage aux observations de l'essai clinique mais n'est pas conservateur (variation de 3% du RDCR) et ne garantit pas que cette approche est plus représentative de la pratique attendue.

Événements intercurrents du modèle

Tous les événements intercurrents ne sont directement intégrés dans la modélisation qu'à travers les coûts, l'impact sur le résultat de santé étant indirectement pris en compte à travers les résultats d'efficacité et de qualité de vie de l'essai clinique.

- Evènements indésirables

La durée de ces EI et leur occurrence au-delà de la première année aurait dû être discutée afin de s'assurer que leur intégration sur un seul cycle de modélisation ne tronque pas leurs effets.

La non-sélection des événements de grade 1-2 est recevable puisque la mesure de qualité de vie en tient indirectement compte et qu'un impact minime sur les coûts est attendu.

- Observance

Le choix d'intégrer l'observance permet de s'approcher des observations des essais cliniques sans garantir pour autant que ces observations se rapprochent de la pratique courante attendue. La neutralisation de ces paramètres dans des analyses de sensibilité permet d'explorer l'incertitude associée à ces choix. La HAS constate que le choix retenu en analyse principale n'est pas conservateur : la non prise en compte du RDI augmente le RDCR de 9%.

- Instauration d'un traitement consécutif

Les motifs d'arrêts de traitement étant variés, il n'est pas explicité clairement dans le rapport technique à quels patients un traitement consécutif est administré.

4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Un horizon temporel de 5 ans a été retenu en analyse principale.

En analyse de sensibilité, des durées de simulations de 7 et 10 ans sont testées.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est de 1 mois, permettant de considérer les fréquences d'administration des différents traitements pris en compte.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

L'horizon temporel nécessite une extrapolation des données de l'essai BEACON au-delà de la durée de suivi de l'essai clinique.

Trois paramètres sont extrapolés dans la modélisation : la survie globale, la survie sans progression et la durée de traitement, qui est considérée comme indépendante des états de santé (cf. structure du modèle).

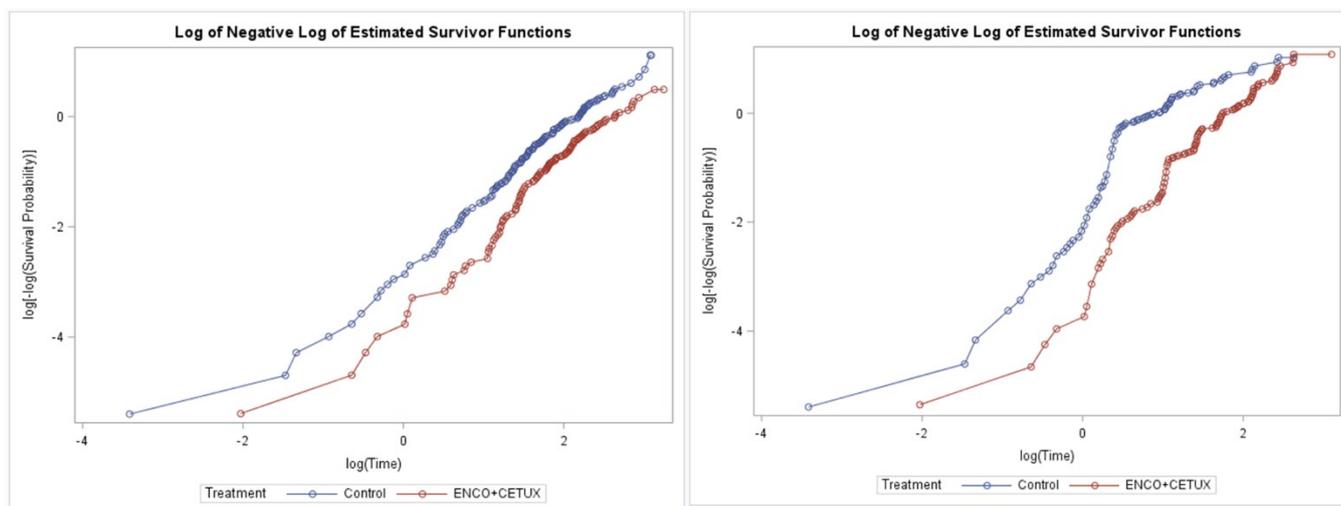
En analyse principale, l'industriel retient la courbe complète issue de l'extrapolation paramétrique.

D'après l'industriel, l'hypothèse des risques proportionnels n'était vérifiée que pour la survie globale, ne permettant pas de recourir à un effet relatif du traitement sous la forme d'un hazard-ratio pour tous les paramètres du modèle. Par souci de cohérence, des extrapolations paramétriques individuelles ont été mobilisées pour estimer la survie globale, la survie sans progression et la durée de traitement.

Six distributions ont été testées : exponentielle, gamma généralisée, gompertz, log-logistique, log-normale et Weibull. Le choix de la méthode d'extrapolation est fondé sur :

- L'inspection visuelle de la cohérence et l'adéquation des fonctions paramétriques aux données disponibles ;
- Les valeurs des critères statistiques AIC (Akaike's Information Criterion) et BIC (Bayesian Information Criterion) pour chaque extrapolation : pour ces deux critères, la distribution théorique la plus appropriée se traduit par des valeurs de critères AIC et BIC les plus basses ;

Figure 2. Courbes de logarithme de risque cumulé des courbes de SG (gauche) et SSP (droite) dans les bras « encorafénib + cétuximab » et « contrôle » de l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.



Analyse HAS

La durée de simulation

La durée de simulation retenue en analyse principale (5 ans) semble correspondre aux données disponibles sur l'histoire naturelle de la maladie.

La durée des cycles

La durée des cycles (28 jours) est acceptable au regard des fréquences d'administration des traitements étudiés.

Les hypothèses d'extrapolation

L'hypothèse des risques proportionnels est rejetée pour la SSP et vérifiée pour la SG ; par souci d'homogénéité, l'industriel a fait le choix de retenir un rejet de cette hypothèse pour ces deux critères cliniques et d'extrapoler les courbes individuelles. Suite à l'échange technique, une analyse complémentaire a été fournie, utilisant le HR pour la SG de l'encorafénib + cétuximab vs bras contrôle, et utilisant la même approche que dans l'analyse principale pour la SSP. Dans cette analyse, le RDCR diminue de 30% ; dans la mesure où le choix de l'analyse principale ne favorise pas le produit évalué, il est recevable.

L'analyse principale repose uniquement sur des extrapolations paramétriques pour tous les paramètres du modèle (SSP, SG et la durée de traitement). Suite à l'échange technique, une seconde alternative a été utilisée : l'application des données de KM de l'essai BEACON pour la durée de l'essai puis l'application de distributions paramétriques identiques à celles de l'analyse principale. L'impact sur le RDCR est négligeable, que ce soit dans le scénario pour la SG et SSP, et le scénario pour la durée de traitement (cf. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs).

4.1.3.4. Estimation des courbes de survie

Sources de données

La modélisation est très largement fondée sur l'essai clinique BEACON, une étude de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert comparant un bras de traitements expérimental (encorafénib + cétuximab) à un bras contrôle (irinotecan/cétuximab ou FOLFIRI/cétuximab) chez les patients atteints de CCRm avec mutation BRAF V600E ayant progressé après traitement systémique.

L'analyse principale de l'essai clinique porte sur les données recueillies jusqu'en février 2019 et a servi de référence pour la demande de remboursement. Une analyse complémentaire au 15 août 2019 est utilisée dans l'analyse principale de l'évaluation économique. Une seconde analyse complémentaire sur les données au 5 mai 2020 est simulée en analyse complémentaire.

L'étude comportait 3 bras de traitement, encorafénib+cétuximab (« doublet »), encorafénib+cétuximab+ binimetinib (« triplet ») et le bras contrôle. Les critères principaux de jugement étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (ORR). La stratégie triplet n'a pas fait l'objet d'une demande d'AMM compte-tenu d'une efficacité jugée équivalente et d'une moindre tolérance par rapport au doublet. L'évaluation économique ne porte que sur le doublet.

La répartition des individus dans les états de santé du modèle est définie selon les résultats des critères de survie sans progression et de survie globale.

Les données de durée de traitement et de traitements postérieurs à la progression, ainsi que les résultats de qualité de vie et de tolérance sont utilisés pour valoriser les résultats de santé et les coûts.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Les caractéristiques des patients en fonction de la répartition dans le bras contrôle sont représentées ci-dessous.

Tableau 8 Répartition des patients selon le bras contrôle (source : réponses à l'échange technique)

	ENCO+ CETUX (N=220)	Control (N=221)	CETUX+ IRI (N=92)	CETUX+ FOLFIRI (N=129)
Sex- n(%)				
Female	106 (48.2)	127 (57.5)	55 (59.8)	72 (55.8)
Male	114 (51.8)	94 (42.5)	37 (40.2)	57 (44.2)
Age				
n	220	221	92	129
Mean (SD)	60.2 (11.65)	58.4 (12.07)	58.5 (12.20)	58.3 (12.02)
Median	61.0	60.0	61.0	59.0
Min; Max	30; 91	27; 91	27; 83	29; 91
Race (N)- n(%)				
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	25 (11.4)	39 (17.6)	22 (23.9)	17 (13.2)
White	183 (83.2)	172 (77.8)	67 (72.8)	105 (81.4)
Other	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (2.2)	1 (0.8)
Not reported due to confidentiality reason	8 (3.6)	7 (3.2)	1 (1.1)	6 (4.7)
ECOG PS at Baseline- n(%)				
0	112 (50.9)	108 (48.9)	43 (46.7)	65 (50.4)
1	104 (47.3)	113 (51.1)	49 (53.3)	64 (49.6)
2	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Prior Systemic Regimens- n(%)				
1	146 (66.4)	145 (65.6)	50 (54.3)	95 (73.6)
2	74 (33.6)	75 (33.9)	41 (44.6)	34 (26.4)
3	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)
Prior Use of Irinotecan- n(%)				
N	106 (48.2)	104 (47.1)	32 (34.8)	72 (55.8)

Y	114 (51.8)	117 (52.9)	60 (65.2)	57 (44.2)
Prior Use of Oxaliplatin (N)- n(%)				
Y	210 (95.5)	202 (91.4)	82 (89.1)	120 (93.0)
N	10 (4.5)	19 (8.6)	10 (10.9)	9 (7.0)
Location of Primary Tumor (N)- n(%)				
Left Colon	83 (37.7)	68 (30.8)	29 (31.5)	39 (30.2)
Right Colon	110 (50.0)	119 (53.8)	51 (55.4)	68 (52.7)
Both Sides	11 (5.0)	22 (10.0)	8 (8.7)	14 (10.9)
Unknown Colon	16 (7.3)	12 (5.4)	4 (4.3)	8 (6.2)
Primary tumour removed- n(%)				
Completely resected	123 (55.9)	122 (55.2)	59 (64.1)	63 (48.8)
Partially Resected/Unresected	97 (44.1)	99 (44.8)	33 (35.9)	66 (51.2)
Number of Involved Organs at Base-line				
n	220	221	92	129
Mean (SD)	2.7 (1.43)	2.6 (1.28)	2.7 (1.20)	2.5 (1.34)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min; Max	0; 7	1; 8	1; 6	1; 8

Tableau 9. Résultats de l'essai clinique BEACON sur la survie globale (population FAS), à août 2019. Source : SEESP

	Encorafénib + cétuximab n=220	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan n=221
Nombre de décès	128 (58,2%)	157 (71,0%)
Durée de SG, mois		
Médiane (IC à 95%)	9,3 (8,1 ; 11,3)	5,9 (5,1 ; 7,1)
Analyse statistique		
Valeur p (test du Log-Rank)	<0,0001	
HR (IC 95%)	0,61 (0,48 ; 0,77)	

Tableau 10. Résultats de l'essai clinique BEACON sur la survie sans progression (population FAS), à août 2019.
Source : SEESP

	Encorafénib + cétuximab n=220	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan n=221
Nombre d'évènements	167 (75,9%)	147 (66,5%)
Durée de SSP, mois		
Médiane (IC à 95%)	4,3 (4,1 ; 5,5)	1,5 (1,5 ; 1,9)
Analyse statistique		
Valeur p (test du Log-Rank)	<0,0001	
HR (IC à95%)	0,44 (0,35 ; 0,55)	

Méthode d'estimation

- Courbe de survie globale

Différentes fonctions paramétriques ont été testées pour le bras encorafénib+cétuximab et le bras cétuximab+FOLFIRI ou irinotécan

Figure 3. Extrapolation de la SG des patients traités par encorafénib + cétuximab - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.

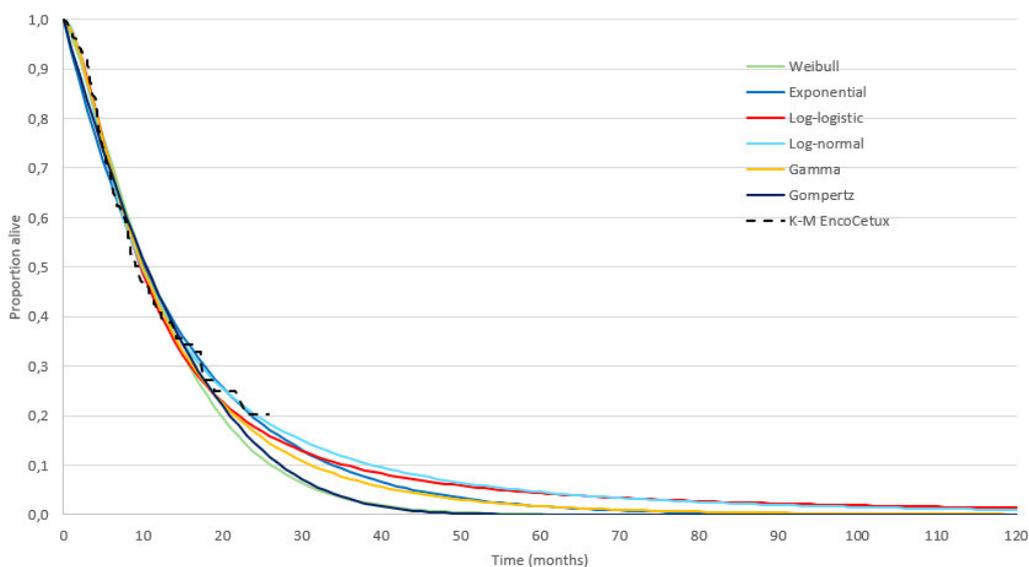
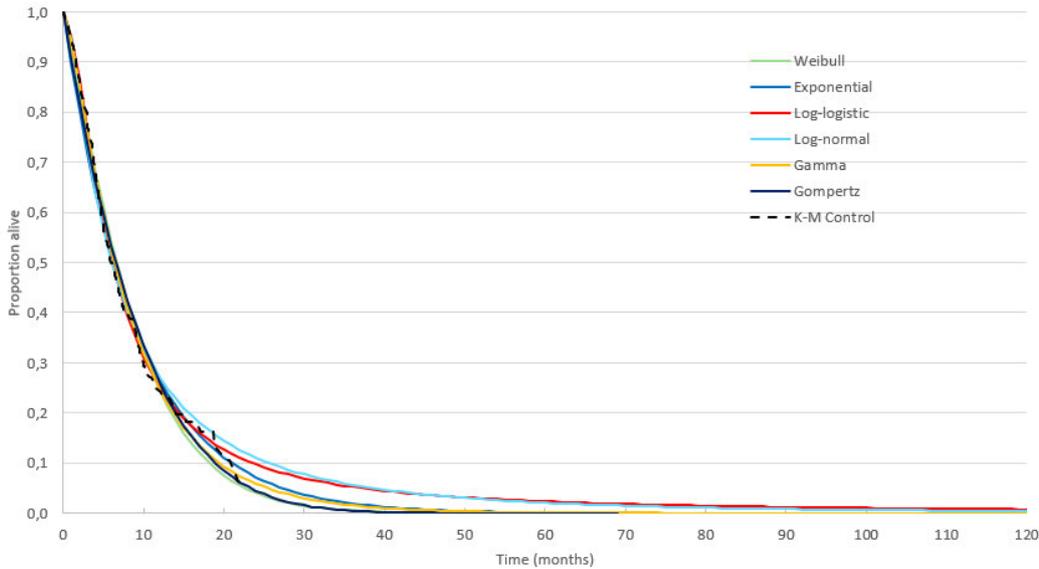


Figure 4. Extrapolation de la SG des patients traités par cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.



Ci-dessous les critères statistiques obtenus pour chaque distribution statistique et par bras :

Tableau 11. Critères statistiques obtenus pour la SG. Source : rapport technique de l'industriel

Modèle paramétrique	Bras encorafénib + cétuximab		Bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	946,60 (6)	950,00 (5)	1009,82 (5)	1013,22 (3)
Weibull	937,74 (4)	944,53 (4)	1004,63 (3)	1011,43 (2)
Gompertz	946,43 (5)	953,21 (6)	1010,32 (4)	1017,12 (5)
Log-logistique	929,41 (1)	936,20 (1)	1000,32 (1)	1007,11 (1)
Log-normale	934,88 (3)	941,67 (2)	1012,30 (6)	1019,10 (6)
Gamma	934,05 (2)	944,23 (3)	1003,56 (2)	1013,76 (4)

Les critères statistiques montrent que la fonction log-logistique est celle avec le meilleur ajustement statistique. Cette fonction a été utilisée en analyse principale pour les deux bras de traitement.

— Courbe de survie sans progression

Différentes fonctions paramétriques ont été testées pour le bras encorafénib+cétuximab et le bras cétuximab+FOLFIRI ou irinotécan

Figure 5. Extrapolation de la SSP des patients traités par encorafénib + cétuximab - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.

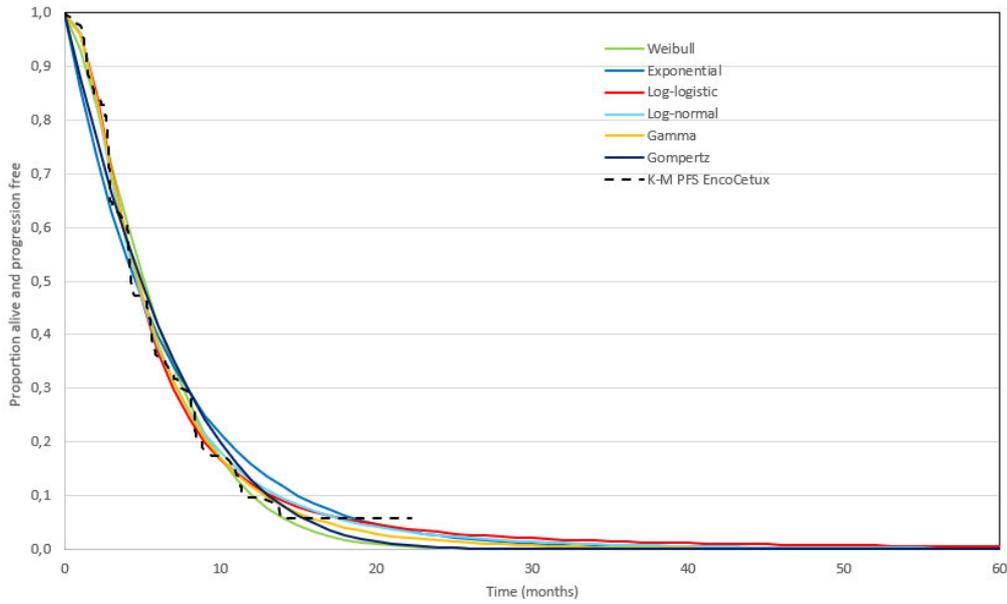
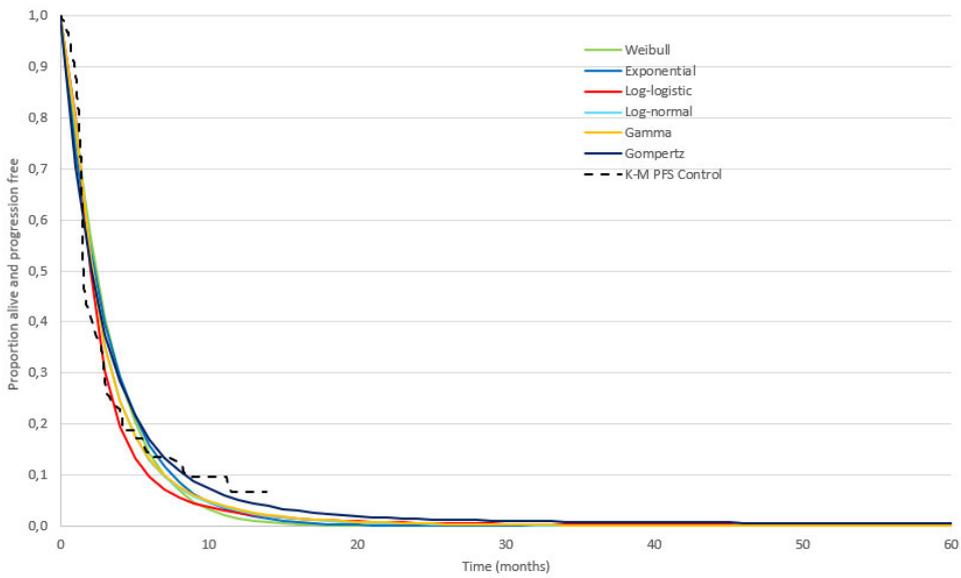


Figure 6. Extrapolation de la SSP des patients traités par cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.



Ci-dessous les critères statistiques obtenus pour chaque distribution statistique et par bras :

Tableau 12. Critères statistiques obtenus pour la SSP. Source : rapport technique de l'industriel

Modèle paramétrique	Bras encorafénib + cétuximab		Bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	960,87 (6)	964,26 (6)	642,60 (6)	645,99 (4)
Weibull	936,56 (4)	943,35 (4)	641,08 (5)	647,88 (6)
Gompertz	956,83 (5)	963,62 (5)	640,18 (4)	646,98 (5)
Log-logistique	920,47 (1)	927,25 (1)	588,57 (1)	595,36 (1)
Log-normale	924,20 (2)	930,98 (2)	602,20 (2)	608,99 (2)
Gamma	924,38 (3)	934,56 (3)	604,08 (3)	614,27 (3)

Les critères statistiques montrent que la fonction log-logistique est celle avec le meilleur ajustement statistique. Cette fonction a été utilisée en analyse principale pour les deux bras de traitement.

Analyse HAS

Essai BEACON

Au-delà des critères d'exclusion de l'essai clinique présentés dans la section sur la population simulée, l'essai clinique soulève des difficultés supplémentaires.

Les deux bras de traitement de l'essai BEACON ne sont pas complètement comparables, en effet, des déséquilibres sont observés entre les deux bras de traitement, notamment concernant le sexe, la localisation de la tumeur primitive, et l'ACE à l'inclusion.

On observe une différence non statistiquement significative de l'effet traitement selon ces critères. Ainsi, le HR est de 0,57 [0,41 ; 0,80] chez les hommes vs. 0,64 [0,46 ; 0,88] chez les femmes, varie de 0,42 [0,17 ; 1,05] lorsque la localisation de la tumeur est inconnue à 0,65 [0,47 ; 0,90] lorsque la tumeur se situe dans le colon droit concernant la localisation de la tumeur, et de 0,61 [0,35 ; 1,07] lorsque l'ACE est inférieur à la limite normale supérieure à 0,66 [0,51 ; 0,86] lorsque l'ACE est supérieur à la limite normale supérieure.

L'industriel indique que ces différences n'ont pas d'impact sur le résultat.

Des déséquilibres sont observés entre la proportion de patients ayant un score MSI élevé (facteur de bon pronostic) dans le groupe encorafénib + cétuximab et le groupe comparateur, qui s'avère être en faveur du produit évalué.

Les résultats de l'essai ne sont pas connus selon le traitement antérieur reçu ou le statut du patient en rechute vs. réfractaire au traitement précédent, mais ces paramètres sont proches entre les deux groupes.

L'essai clinique ne prévoyait pas de stratification selon le comparateur reçu (FOLFIRI + cétuximab vs. irinotecan + cétuximab).

- Le HR de la survie globale du bras doublet varie de façon non statistiquement significative selon le comparateur de 0,62 [0,47 ; 0,82] pour le cétuximab + FOLFIRI vs. 0,55 [0,39 ; 0,75] pour le cétuximab + irinotécan.
- Le HR de la survie sans progression du bras doublet varie de façon non statistiquement significative selon le comparateur de 0,47 [0,36 ; 0,63] pour le cétuximab + FOLFIRI vs. 0,33 [0,24 ; 0,45] pour le cétuximab + irinotécan.

Afin de renseigner les données d'efficacité et de tolérance des deux bras de traitement, les données issues d'une analyse exploratoire (15 août 2019) ont été utilisées, soit 6 mois supplémentaires par rapport à l'analyse principale (février 2019). Une analyse en scénario fondée sur les données de l'analyse principale de l'essai clinique aurait pu être fournie permettant de se rendre compte d'un éventuel impact sur le choix d'utiliser les données de l'analyse exploratoire fondée sur un cut-off ultérieur au cut-off prévu au protocole.

Estimation de la survie globale et de la survie sans progression

La démarche méthodologique est clairement présentée et le choix de la fonction paramétrique est étayé.

Visuellement, les fonctions sont proches les unes des autres, mais la fonction retenue est la fonction qui extrapole le plus de patients en vie (courbe la plus haute parmi les différentes lois extrapolant les courbes de KM).

4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Le modèle retient les EI de grade 3-4 observés chez au moins 2% des patients dans l'un des deux bras de traitement, et sont modélisés lors du 1^{er} cycle.

Cela revient à intégrer 26 EI dans le modèle. La liste de ces EI est présentée dans le tableau ci-dessous.

En analyse en scénario seuls les EI supérieurs au seuil de 2% dans le bras doublet (encorafénib + cétuximab) sont retenus pour ainsi retenir un scénario conservateur, favorisant intentionnellement le bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan.

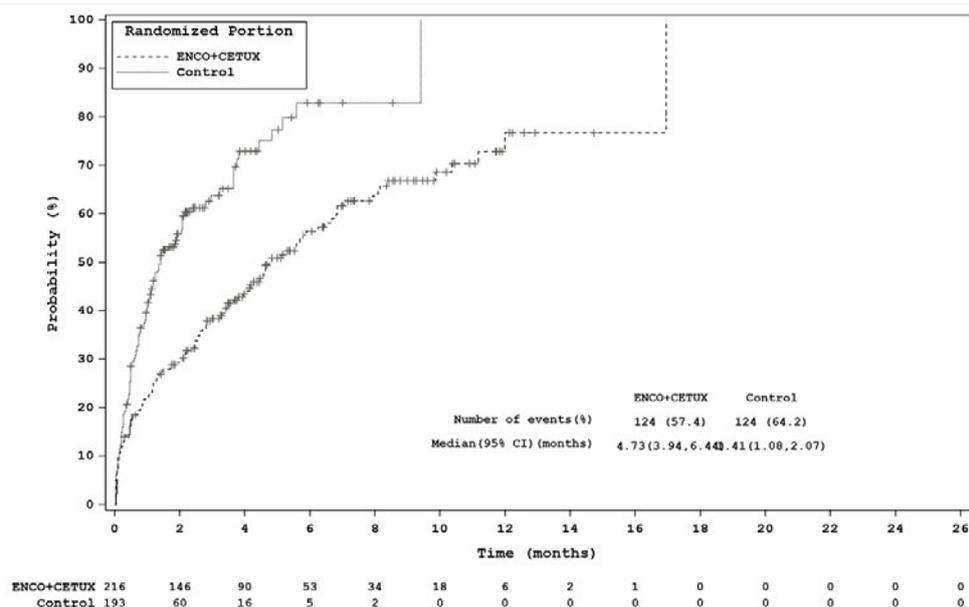
Tableau 13. Liste des EI de grade 3 ou 4 (seuil de 2%). Source : rapport technique de l'industriel

Label des EI	Bras encorafénib + cétuximab	Bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan
Anémie	5,60%	6,7%
Obstruction intestinale	4,60%	2,6%
Fatigue	4,20%	4,7%
Asthénie	3,70%	5,2%
Douleur abdominale	3,20%	5,2%
Diarrhée	2,80%	10,4%
Infection des voies urinaires	2,30%	1,0%
Douleur cancéreuse	2,30%	0,5%
Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	1,90%	2,1%
Vomissements	1,40%	3,1%
Petite obstruction intestinale	1,40%	2,6%
Diminution de l'appétit	1,40%	3,1%
Embolie pulmonaire	1,40%	4,7%
Hypertension	1,40%	2,6%
Neutropénie	0,90%	10,4%
Hypokaliémie	0,90%	3,1%
Dyspnée	0,90%	3,1%
Dermatite acnéiforme	0,50%	2,6%
Détérioration générale de l'état de santé	0,50%	2,1%
Augmentation des ALAT	0,50%	2,1%
Diminution des neutrophiles	0,50%	8,3%
Neutropénie fébrile	0,00%	2,6%
Stomatite	0,00%	2,1%
Subiléal	0,00%	2,1%

Hypocalcémie	0,00%	2,6%
Diminution des globules blancs	0,00%	4,1%

De plus, les événements indésirables de grade 3/4 surviennent tous dans les 6 premiers mois pour le bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan (taux de remplissage de 87%) et dans les 12 premiers mois pour le bras encorafénib + cétuximab (taux de remplissage de 89%)

Figure 7. Données de KM d'apparition des 1ers événements indésirables de grade 3 et plus dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel



Arrêts de traitement

Le modèle tient compte de l'observance grâce à deux critères :

- l'intensité de la dose relative (RDI) : permettant de tenir compte des interruptions temporaires des traitements et des réductions de dose ;
- le ratio d'exposition à la molécule sur la durée totale de traitement avec la stratégie : permettant de tenir compte de l'interruption anticipée de l'une des molécules de la stratégie.

Le RDI est estimé à partir du ratio entre la dose réelle cumulée (en mg) et la dose cumulée prévue (en mg), à partir de l'essai BEACON. Ces résultats sont présentés dans tableau ci-dessous.

Tableau 14. Taux de RDI et ratio d'exposition par stratégie et par molécule. Source : rapport technique de l'industriel

	RDI	Ratio exposition molécule/ Durée totale de traitement
Bras encorafénib + cétuximab		
encorafénib	0,88	0,96
Cétuximab	0,87	0,99
Bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan		
Irinotécan	0,73	0,96
acide folinique	0,72	0,95
Fluorouracile bolus	0,67	1,00
Fluorouracile infusion	0,67	0,95

La durée de traitement est extrapolée à partir des données de l'essai BEACON.

Les courbes de Kaplan-Meier ont été extraites puis extrapolées. Le choix des distributions paramétriques utilisées pour l'extrapolation repose sur l'évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier à partir des critères statistiques AIC et BIC.

Figure 8. Fonctions paramétriques pour la DdT du bras encorafénib + cétuximab. Source : rapport technique de l'industriel

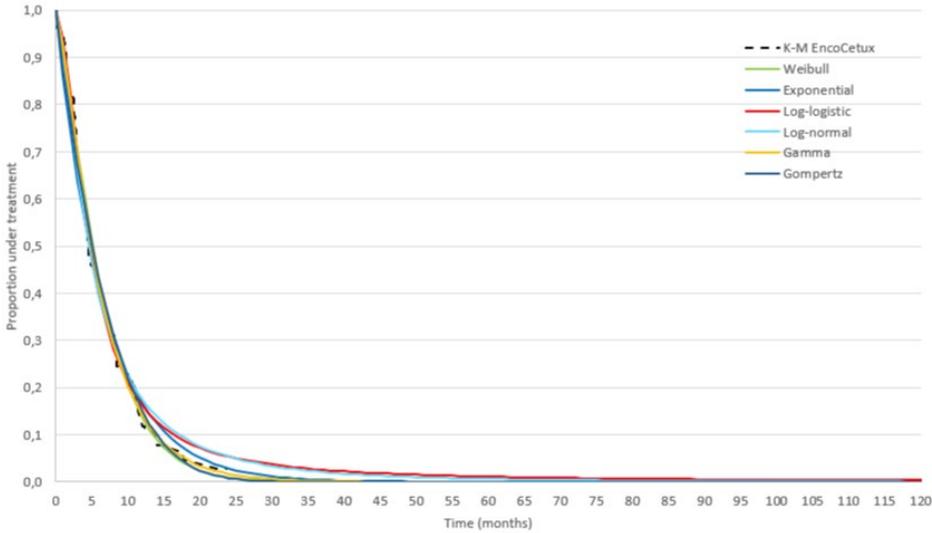


Figure 9. Fonctions paramétriques pour la DdT du bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan. Source : rapport technique du modèle

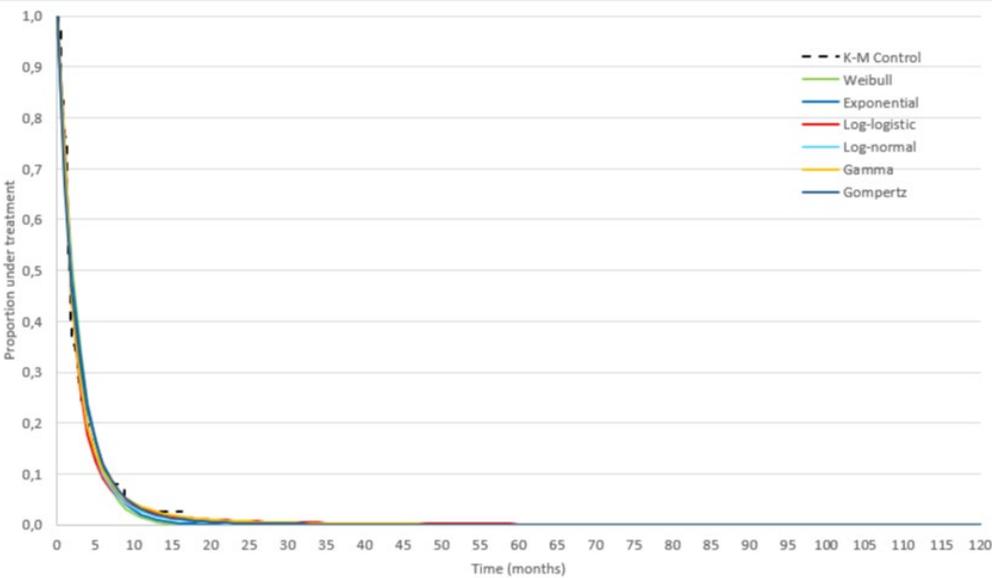


Tableau 15. Critères statistiques pour la durée de traitement. Source : rapport technique du modèle

Modèle paramétrique	Bras encorafénib + cétuximab	Bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan
---------------------	------------------------------	--

	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	1082,86 (5)	1086,24 (4)	754,67 (6)	757,93 (4)
Weibull	1072,11 (2)	1078,86 (1)	754,20 (5)	760,73 (6)
Gompertz	1080,41 (4)	1087,17 (5)	753,75 (4)	760,27 (5)
Log-logistique	1072,46 (3)	1079,21 (2)	715,71 (3)	722,23 (2)
Log-normale	1083,23 (6)	1089,98 (6)	715,32 (2)	721,84 (1)
Gamma	1071,53 (1)	1081,65 (3)	714,86 (1)	724,65 (3)

La fonction Gamma a été retenue pour extrapoler la durée de traitement pour les deux bras de traitement.

Tableau 16. Motifs d'arrêt de traitement. Source : rapport technique de l'industriel

Category, n (%)	ENCO + CETUX N = 220	CONTROL N = 221
Treatment Discontinued	186 (84.5)	186 (84.2)
Progressive Disease	145 (65.9)	123 (55.7)
Changes In The Patient's Condition Or Development Of An Intercurrent Illness	11 (5.0)	16 (7.2)
Unacceptable AEs Or Failure To Tolerate Study Drug	11 (5.0)	10 (4.5)
Death	6 (2.7)	11 (5.0)
Withdrawal Of Consent	3 (1.4)	11 (5.0)
Dose Interruption Of > 28 Consecutive Days (Encorafenib Or Binimetinib) Or 2 Missed Consecutive Irinotecan, 5-FU, Or FA Or >4 Missed Consecutive Cetuximab Doses	2 (0.9)	6 (2.7)
Patient Decision To Discontinue Study Treatment	3 (1.4)	5 (2.3)
Physician Decision	4 (1.8)	2 (0.9)
Other	1 (0.5)	1 (0.5)
Receipt Of Subsequent Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (0.5)

Tableau 17. Résultats en mois de vie par état ou sous traitement. Source : rapport technique de l'industriel

	Mois de vie par état de santé		Durées moyennes sous traitement (mois)		
	Sans progression	Avec progression	Traitement primaire	Traitement consécutifs	Sans traitement
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	3,01	7,15	2,95	3,52	3,96

BRAFTOVI + cétuximab	6,67	7,88	6,57	3,73	4,56
Incrémental	3,66	0,73	3,62	0,21	0,60

Instauration d'un traitement post-progression

Le modèle tient compte des traitements consécutifs reçus par les patients après arrêt du traitement de l'étude, dans les deux bras de traitement.

Ces données sont basées sur les données de l'essai BEACON dans lequel 45,0% des patients ayant reçu encorafénib + cétuximab et 47,1% des patients ayant reçu cétuximab + chimiothérapie reçoivent un traitement consécutif.

Il a été retenu dans le modèle les traitements consécutifs administrés à plus de 5% des patients. Ces traitements sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 18. Traitements consécutifs (≥5%) du bras encorafénib + cétuximab dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel

	encorafénib + cétuximab
Irinotécan	26,8%
Fluorouracil	25,9%
Acide folinique	16,4%
Bévacizumab	12,7%
Oxaliplatine	8,2%
Aflibercept	5,5%
Régorafénib	5,5%

Tableau 19. Traitements consécutifs (≥5%) du bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan dans l'essai BEACON

	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan
Fluorouracil	19,9%
Irinotécan	16,3%
Cétuximab	14,5%
Oxaliplatine	13,1%
Bévacizumab	10,9%
Acide folinique	10,9%
Vémurafénib	9,5%
TAS 102	7,2%
Panitumumab	6,3%
Capécitabine	5,4%
Dabrafénib	5,0%

Analyse HAS

Événements indésirables

Le seuil de 2% pour la sélection des événements indésirables n'est pas justifié et selon l'industriel, le nombre d'événements est trop important pour mesurer l'impact de ce choix sur les résultats. Parmi les 26 événements retenus dans la modélisation, trois sont plus fréquents dans le groupe encorafénib (obstruction intestinale, infections urinaires, douleurs cancéreuses), ce qui fait apparaître un profil de tolérance plus favorable pour l'encorafénib pour les événements les plus fréquents, limitant a priori le risque associé à la non-sélection de l'ensemble des événements.

L'industriel souligne que ne pas retenir les EI de grade 1-2 est conservateur ; néanmoins cette interprétation est discutable puisque la différence de tous les EI entre le groupe encorafénib et le groupe contrôle est plus faible (0,3%), par rapport à cette même différence en sélectionnant seulement les grades 3-4 (6,8%).

Le modèle tient compte de la possibilité pour un patient de subir plusieurs événements indésirables, mais n'intègre pas la possibilité pour un patient de subir plusieurs fois le même événement. Ce dernier choix ne favorise pas le produit évalué.

Durée de traitement

La durée de traitement extrapolée à partir des données de l'essai clinique permet de se rapprocher des observations mais n'en garantit pas une meilleure transposition à la pratique courante.

Lorsque la durée de traitement est déterminée comme équivalente à la survie sans progression, le RDCR augmente de 3%.

Instauration d'un traitement consécutif

Les motifs d'arrêts de traitement sont divers et concernent principalement une progression de la maladie, 65,9% et 55,7% des patients respectivement dans le bras encorafénib+ cétuximab et le bras contrôle selon les données transmises par l'industriel. D'après l'essai BEACON, 45% des patients du bras encorafénib + cétuximab et 45% des patients du bras contrôle ont reçu un traitement consécutif après un arrêt de traitement. L'écart observé entre la proportion de patients ayant progressé et celle des patients ayant reçu un traitement consécutif n'est pas explicite, et on ignore le devenir des patients qui ont progressé et qui n'ont pas reçu de traitement post-progression.

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.4.1. Sources de données

La qualité de vie liée à la santé sous l'association encorafénib + cétuximab vs bras contrôle, recueillie par le questionnaire EQ-5D-5L, était un critère secondaire de l'étude BEACON.

Ci-dessous les taux de remplissage du questionnaire :

Tableau 20. Résumé de l'observance l'EQ-5D-5L en fonction de la période et du traitement. Source : rapport technique de l'industriel

Visite	ENCO+ CETUX	Contrôle
--------	-------------	----------

	(N = 220)		(N = 221)	
	Nombre de patients toujours sous traitement	Nombre de patients ayant rempli l'outil n (%)	Nombre de patients toujours sous traitement	Nombre de patients ayant rempli l'outil n (%)
INCLUSION	220	204 (92,7)	221	199 (90,0)
CYCLE 2 JOUR 1	208	196 (94,2)	162	142 (87,7)
CYCLE 4 JOUR 1	160	142 (88,8)	58	50 (86,2)
CYCLE 6 JOUR 1	106	97 (91,5)	30	26 (86,7)
CYCLE 8 JOUR 1	82	75 (91,5)	19	16 (84,2)
CYCLE 10 JOUR 1	53	47 (88,7)	11	9 (81,8)
CYCLE 12 JOUR 1	36	32 (88,9)	6	4 (66,7)
CYCLE 14 JOUR 1	14	13 (92,9)	4	2 (50,0)
CYCLE 16 JOUR 1	10	7 (70,0)	2	2 (100,0)
CYCLE 18 JOUR 1	6	6 (100,0)	1	1 (100,0)
CYCLE 20 JOUR 1	3	2 (66,7)	0	0
CYCLE 22 JOUR 1	2	2 (100,0)	0	0
FIN DU TRAITEMENT	190	113 (59,5)	214	116 (54,2)
SUIVI DE 30 JOURS		36		46

La réduction estimée du risque de détérioration définitive de 10 % de l'échelle visuelle analogique EQ-5D-5L était de 40 % pour le bras expérimental par rapport au bras contrôle (HR=0,60 ; IC95% : [0,48 ; 0,75]). Le délai médian estimé pour la détérioration définitive de 10 % était de 6,18 mois (IC95% : [4,96 ; 7,36]) dans le bras doublet contre 3,38 mois IC95% [1,91 ; 4,37]) dans le bras contrôle.

En complément du questionnaire générique EQ-5D-5L QoL, la qualité de vie des patients a été évaluée par des auto-questionnaires spécifiques :

- Le FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon Cancer)
- L'EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients)

4.1.4.2. Méthode d'estimation

La matrice de pondération française du questionnaire 5L a été utilisée pour valoriser les résultats de qualité de vie en scores d'utilité, en retenant les valeurs tous bras de traitement confondus en analyse principale.

L'évaluation intègre les deux hypothèses suivantes :

- l'utilité associée aux états de santé est indépendante du traitement reçu ;
- l'utilité associée aux états de santé intègre les événements indésirables ; il n'y a donc pas de désutilité liée aux événements.

L'industriel juge ce choix conservateur du fait d'une moindre incidence des événements indésirables sous encorafénib par rapport au comparateur (cf. partie sur les données cliniques).

Deux analyses en scénario simulent 1) les utilités par bras de traitements issues de la matrice 5L et 2) les utilités issues de la matrice de pondération 3L tous bras de traitement confondus.

Le tableau ci-dessous présente les utilités par état de santé (tous bras confondus et par bras de traitement) obtenues par la matrice de pondération 5L et 3L.

Tableau 21. Utilités valorisées à partir de l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel

	Etat sans progression		Etat post progression	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Matrice de pondération 5L				
Tous bras	0,883 (n=1822)	0,159	0,840 (n=421)	0,211
Bras encorafénib + cétuximab	0,889 (n=1230)	0,154	0,840 (n=261)	0,203
Bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	0,872 (n=592)	0,169	0,840 (n=160)	0,225
Matrice de pondération 3L				
Tous bras	0,707 (n=1822)	0,251	0,640 (n=421)	0,288
Bras encorafénib + cétuximab	0,713 (n=1230)	0,246	0,627 (n=261)	0,285
Bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	0,693 (n=592)	0,261	0,661 (n=160)	0,292

Analyse HAS

Sources de données

L'observance pour compléter l'auto-questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol-5D-5L) était satisfaisante (89 % à 95 % dans le bras doublet et 86 % à 90 % dans le bras contrôle) mais intégrait un faible nombre d'observations en fin d'étude. Ceci conduit à des scores d'utilité fondés sur un nombre plus important d'observations dans l'état pré-progression par rapport à l'état post-progression, et limite le nombre d'observations associées à des événements indésirables intervenant plus tardivement, alors que les événements indésirables survenaient plus tardivement dans le groupe encorafénib par rapport au comparateur.

Méthode d'estimation

Le traitement des données brutes pour obtenir des valeurs d'utilité n'est pas détaillé.

L'hypothèse de l'intégration des désutilités liée aux événements indésirables dans les scores d'utilité associés aux états de santé est correcte compte-tenu des données utilisées (données d'utilité recueillies au cours de l'essai clinique). Cette hypothèse s'appuie sur l'observation d'apparition des événements indésirables (Figure 7) concomitantes aux collectes des données d'utilité. Néanmoins, le choix de retenir une valeur « tous bras de traitement confondus » vient effacer le différentiel d'utilité lié aux événements indésirables entre les traitements. Cette simplification est acceptable dans le cas de cette évaluation car elle ne favorise pas le produit évalué, et son impact est mesuré dans une analyse de sensibilité.

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

4.1.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants ont été pris en compte dans le modèle :

- Acquisition des traitements
- Administration des traitements, incluant les coûts de transport
- Suivi des traitements
- Suivi lié à la pathologie, en fonction de l'état de santé
- Événements indésirables liés au traitement
- Traitements consécutifs

Une perspective collective est adoptée et tous les coûts sont actualisés en Euros₂₀₂₀.

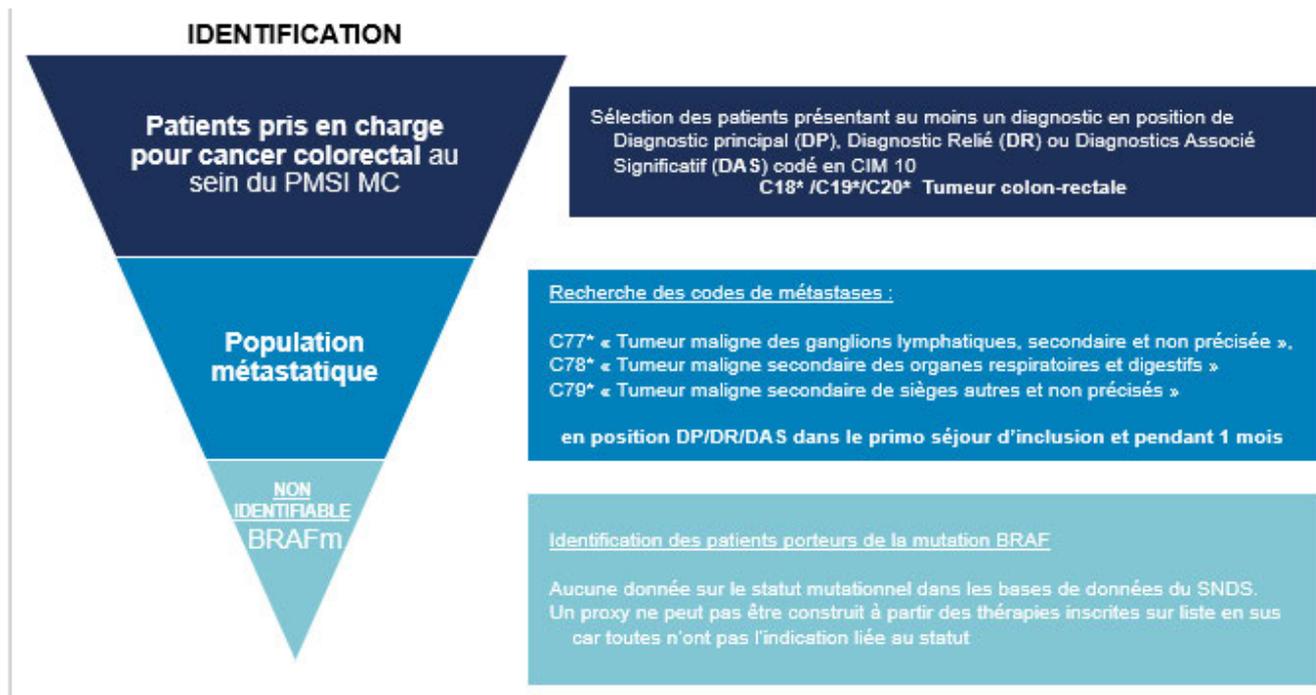
Il est fait l'hypothèse que les patients bénéficient de l'exonération du ticket modérateur dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie inscrite sur la liste ALD 30. Il n'y a par conséquent pas de reste à charge introduit dans l'analyse pour les patients.

Une étude du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) a été menée pour la valorisation des coûts hospitaliers, incluant les séances de chimiothérapies, les hospitalisations du jour, les soins palliatifs, la radiothérapie, la chirurgie et tout autre séjour.

Les patients ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 janvier 2016, soit sur une période de 1 an, et ont été suivis pendant 2 ans.

Le design de cette étude est présenté ci-dessous :

Figure 10 Design de l'étude PMSI. Source : rapport technique de l'industriel



480 294 séjours ont été identifiés, à partir de cette étude.

L'industriel souligne des limites à l'extraction de données via l'étude PMSI :

- Les patients BRAF mutés ne sont pas ciblés spécifiquement.
- L'impossibilité de distinguer les lignes de traitements, et donc de cibler la 2^e ligne et plus (ligne d'indication d'encorafénib).

4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coût d'acquisition des traitements

Les coûts d'acquisition reposent sur les tarifs de l'assurance maladie (la liste en sus ou la base de données des médicaments), et tiennent compte des posologies RCP ainsi que des interruptions temporaires de traitements, réduction de dose et des interruptions anticipées.

Le partage de flacon est autorisé.

Tarifs des traitements

Le prix fixé de l'encorafénib est de [REDACTED] € par boîte de 42 comprimés de 75 mg [REDACTED]

Un honoraire d'exécution d'ordonnance (0,51 €) et de médicament « spécifique » (3,57 €) s'appliquent toutes les 3 boîtes. Un honoraire de dispensation s'applique également chez les patients de plus de 70 ans (1,58 €), s'appliquant pour 1/3 des patients.

Cétuximab est financé via la liste en sus.

Pour les autres traitements, le financement des différentes molécules (iritotécan, acide folinique et fluorouracil) est via les tarifs des GHM, leurs coûts sont par conséquent capturés dans l'estimation des coûts d'administration.

Tableau 22. Coûts d'acquisition des traitements étudiés. Source : rapport technique de l'industriel

Molécule	Unité	Dose par unité	Quantité par boîte	Prix par boîte (€) PPTTC	Honoraires de dispensation (€)	Prix total (€) (PPTTC)	Source
Encorafénib, BRAFTOVI	Gélule	75	42	██████	2,56	██████	████████████████████ ████████████████████
Cétuximab, ERBITUX	Flacon	100	1	161,515	NA	161,515	Liste en sus (avril 2019) – inscrit sur la liste en sus depuis octobre 2007
Cétuximab, ERBITUX	Flacon	500	1	807,574	NA	807,574	Liste en sus (février 2020)
Irinotécan	Flacon	/	/	intra GHS	NA	NA	Radié en 2011 de la liste en sus
Acide folinique	Flacon	/	/	intra GHS	NA	NA	Non inscrit sur la liste en sus
Fluorouracil	Flacon	/	/	intra GHS	NA	NA	Non inscrit sur la liste en sus

Posologie

Les posologies des différents traitements sont issues de l'essai BEACON, et sont présentées dans le Tableau 23.

Tableau 23. Posologie des traitements étudiés. Source : rapport technique de l'industriel

Molécule	Voie	Me- sure	Dose par ad- ministration	Nombre d'admi- nistration par jour	Fréquence par cycle de traitement	Nombre de jours par cycle de trai- tement
encorafénib + cétuximab						
encorafénib	Orale	mg	300	1	28	28
Cétuximab*	IV	mg/m ²	250	0,14 (4/28)	4	28
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan						
Irinotécan	IV	mg/m ²	180	0,07 (1/14)	2	28
Acide folinique	IV	mg/m ²	400	0,07 (1/14)	2	28
Fluorouracil (bolus)	IV	mg/m ²	400	0,07 (1/14)	2	28
Fluorouracil (perfusion)	IV	mg/m ²	1200	0,14 (4/28)	4	28
Cétuximab*	IV	mg/m ²	250*	0,14 (4/28)	4	28

Une analyse en scénario avec une administration toutes les deux semaines pour cétuximab est réalisée, pour le bras cétuximab + FOLFIRI. Il s'agit d'une posologie retrouvée dans les recommandations françaises.

➔ Coût d'administration des traitements

Valorisation des séances de chimiothérapie

Seules les molécules administrées en intraveineuse sont associées à un coût d'administration.

Le nombre de séjours provient de l'étude PMSI et le coût est valorisé via l'ENCC.

Ci-dessous le tableau des indicateurs de fiabilité de l'estimation des coûts concernant les séjours de chimiothérapies.

Tableau 24. Indicateurs de fiabilité pour les séjours de chimiothérapie (étude PMSI). Source : rapport technique de l'industriel

Type de séjour	Nb séjours ENCC	Indicateur de fiabilité bon		Indicateur de fiabilité correct		Indicateur de fiabilité mauvais	
		Nb séjours	%	Nb séjours	%	Nb séjours	%
Chimiothérapie (total public + privé)	601 955	34 414	6%	496 493	82%	71 048	12%

Tableau 25. Coût moyen d'une séance de chimiothérapie. Source : rapport technique de l'industriel

Type de séjour	Nb séjours ENCC	Nb séjours (cohorte PMSI)	Coût moyen (€2020)
Chimiothérapie (total public + privé)	601 955	334 433	450,94 €

Le coût moyen d'une séance de chimiothérapie est de 450,94 €. Ce coût peut être considéré comme fiable, selon l'industriel puisque 12% des séjours ont un indicateur de fiabilité mauvais (Tableau 24).

Valorisation du transport sanitaire

Il est considéré que chaque séance de chimiothérapie s'accompagne d'un transport sanitaire du patient.

Le rapport des Comptes de la Sécurité Sociale de 2016 présente les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en 2015 et le coût moyen d'un trajet aller-retour, actualisé à partir de l'IPC, est égal à 103,67€.

Selon l'avis d'expert, 90% des patients sont concernés. Ce qui correspond en moyenne à 93,3€ par patient.

Le coût total d'une administration en IV est donc de 544,25€ (450,94€ + 93,3€).

Le coût par administration est testé en analyse de sensibilité déterministe.

➔ Coût de de suivi des traitements

Le coût de suivi s'appuie sur le RCP de chaque molécule.

Le détail de la prise en charge et les coûts de suivi sont présentés ci-dessous :

Tableau 26. Description du suivi des traitements. Source : rapport technique de l'industriel

	Prise en charge	Coût unitaire (€)	Quantité par mois	Coût par mois (€)	Source / hypothèse
BRAFTOVI	ECG	75,73 + 14,26 = 89,99	0,57	51,30	ECG à réaliser avant le début du traitement, un mois après puis tous les 3 mois environ Hypothèse : réalisé lors des consultations ou lors des séances de chimiothérapie

				Réalisé lors de visites spécifiques chez le cardiologue, soit pour 7 mois de traitement environ 4 consultations au total, soit 0,57 par mois	
	Examen ophtalmologique	44,23	1	44,23	Evaluation lors des visites de suivi Hypothèse : visite ophtalmologue tous les mois
	Examen dermatologique	44,31	0,71	31,46	Examen clinique dermatologique à réaliser avant le début du traitement puis tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci Hypothèse : visites spécifiques chez le dermatologue, soit pour 7 mois de traitement environ : 5 consultations au total, soit 0,71 par mois
	ASAT/ALAT	2,70	1	NA	Contrôle des ASAT/ALAT avant le traitement puis tous les mois pendant les 6 premiers mois Non valorisé car déjà réalisé dans le suivi de la pathologie mensuellement
	NFS	NA	NA	NA	Contrôle de la NFS avant le traitement puis régulièrement Non valorisé car déjà réalisé dans le suivi de la pathologie
Cétuximab	Prémédication : Antihistaminique	NA	4	0	Hypothèse intra GHS (administré 1h avant l'administration du cétuximab)
	Prémédication : Corticostéroïde	NA	4	0	Hypothèse intra GHS (administré 1h avant l'administration du cétuximab)
Irinotécan	Anti émétique	NA	4	0	Hypothèse intra GHS (administré avant l'administration du cétuximab)
	NFS	6,75	4*	27,00	Régulièrement pendant la phase initiale puis en hebdomadaire Code acte 1104, 25B Table National de Codage de Biologie (v58, du 26/03/2020)
	Bilan hépatique	2,70	4*	5,40	Avant chaque administration Régulièrement pendant la phase initiale puis en hebdomadaire Code acte 0522, 10B Table Nationale de Codage de Biologie (v58, du 26/03/2020)

	Forfaits (sécurité pour un échantillon sanguin, prise en charge pré-analytique et prélèvement par ponction veineuse directe)	9,72	4*	38,88	A chaque acte biologique Code acte 9105 5B ; 9005 17B ; 9070 1,5 TB Table Nationale de Codage de Biologie (v58, du 26/03/2020)
Acide folinique / Fluorouracile	Anti émétique	/	/	/	Pris en compte dans le suivi d'irinotécan
	NFS	/	/	/	Pris en compte dans le suivi d'irinotécan
	Bilan hépatique	/	/	/	Pris en compte dans le suivi d'irinotécan

Tableau 27. Coûts mensuels de suivi de chaque molécule. Source : rapport technique de l'industriel

Molécule	Coût par mois (en €)	Justification
encorafénib	126,99	
Cétuximab	/	Suivi intra-GHS des prémédications
Irinotécan (± Acide folinique/Fluorouracil)	57,51	Suivi mentionné dans les RCP. Le coût de l'acide folinique/Fluorouracil est pris en compte dans le suivi d'irinotécan

En résumé, le suivi associé à l'encorafénib s'élève à 126,99€/mois et celui de l'irinotécan et l'acide folinique à 57,51€/mois.

1) Coût de suivi liés à la pathologie

Le modèle distingue les ressources consommées en suivi en fonction de la pathologie :

- Coût de suivi en pré/post-progression (maladie stabilisée – sous traitement), regroupant les coûts hospitaliers,
- Coût de suivi à la progression, correspond à des coûts ambulatoires,
- Coût de suivi en soins de support (BSC) (maladie non stabilisée – sans traitement), correspond à des coûts hospitaliers.

La valorisation de la prise en charge ambulatoire des patients atteints de CCRm BRAF muté repose sur l'avis d'experts (aucune donnée française ne permettait de documenter la prise en charge de patients atteints de CCRm BRAF muté).

Les consultations médicales

Le coût d'une consultation médicale prend en compte les dépassements d'honoraires, estimés à partir des données 2017 de l'assurance maladie sur l'activité et les honoraires des médecins APE.

Tableau 28. Détail de la valorisation des consultations médicale. Source : rapport technique de l'industriel

	Activités des médecins APE France métropolitaine (2017) - tout acte	Nombre d'APE	Total des honoraires	Coût / consultation (€2017)	Coût / consultation (€2020) *
Généraliste	206 659 944	42 048	6 885 950 034	€ 33,32	€ 33,58
Gastro-entérologue	4 923 975	1 528	410 803 561	€ 83,43	€ 86,40
Oncologue médical	452 226	166	35 757 125	€ 79,07	€ 81,88
	Activités des médecins APE France métropolitaine (2018) - tout acte	Nombre d'APE	Total des honoraires	Coût / consultation (€2018)	Coût / consultation (€2020) *
Dermatologue	8,882,512	2152	388 348 603	€ 43,72	€ 44,31
Ophthalmologue	35,165,985	3 295	1 534 549 176	€ 43,64	€ 44,23
Cardiologue	13,744,124	3 128	1 026 980 151	€ 74,72	€ 75,73

Les tests biologiques

La nature et la fréquence ont été évaluées selon l'avis d'experts, chez les patients atteints de CCRm. Le tarif de chaque examen provient de la Table Nationale de Biologie.

Tableau 29. Coûts des examens biologiques. Source : rapport technique de l'industriel

Examens biologiques	Intitulé	Code acte	(s)	Cotations	Coûts (€)	Source
ACE (antigène carcino-embryonnaire)	Antigène carcino-embryonnaire (ace) (dosage) (sang)	7327		48B	12,96	Table Nationale de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020))
NFS	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104		25B	6,75	
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)	1610		22B	5,94	
Créatininémie	Creatine phosphokinase (CPK) (sang)	0592		6B	1,62	
ASAT - ALAT - TGP - TGO	Transaminases (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO) (sang)	0522		10B	2,70	
Phosphatases alcalines	Phosphatases alcalines (PH. ALC.) (sang)	0514		6B	1,62	
GGT	Gamma glutamyl transférase (gammat GT, GGT) (sang)	0519		6B	1,62	

A ces coûts unitaires s'ajoutent des forfaits techniques :

- Le forfait sécurité (5B) : 1,35 €
- Le tarif de prélèvement par ponction veineuse (1,5TB) : 3,78 € (TB = 2,52 €)
- Le forfait pré-analytique (17B) : 4,59 €

Le coût total d'un acte technique s'élève à 9,72 €. Le coût relatif aux forfaits techniques n'est compté qu'une seule fois lorsque plusieurs examens sont réalisés en même temps.

Les actes d'imagerie pratiqués en routine

La nature et la fréquence ont été évaluées selon l'avis d'experts, chez les patients atteints de CCRm. Les coûts des actes d'imagerie pratiqués en routine ont été valorisés via la CCAM, et sont présentés dans le Tableau 30.

Tableau 30. Coûts des actes techniques sélectionnés. Source : rapport technique de l'industriel

Actes techniques	Code acte	Libellé de l'acte	Coûts (€)	Source
Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection	ZCQH002	Scanographie de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	25,27	Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM ; v63 - tarifs applicables au 1er avril 2020)
Echographie abdomino-pelvienne	ZCQM010	Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis]	74,10	
IRM hépatique	ZCQN002	Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste	69,00	
TEP Scan FDG du corps entier	ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	89,54	
ECG :	DEQP003	Électrocardiographie sur au moins 12 dérivation	14,26	

2) Coût de suivi en fonction de la maladie

Les coûts de suivi liés à la pathologie sont divisés en fonction du :

- coût de suivi en pré/post progression (maladie stabilisée – sous traitement), regroupant les coûts hospitaliers et ambulatoires ;
- coût de suivi à la progression correspondant à des coûts ambulatoires ;
- coût de suivi en soins de support (BSC) (maladie non stabilisée – sans traitement), correspondant à des coûts hospitaliers.

Maladie stabilisée

Le tableau ci-dessous présente la prise en charge ambulatoire accompagnée de sa valorisation pour une maladie stabilisée (pré/post-progression).

Tableau 31. Description et valorisation de la prise en charge d'une maladie stabilisée (pré/post progression). Source : rapport technique de l'industriel

Prise en charge	Coût unitaire (en €)	Quantité par mois	Coût par mois (en €)	Source
CONSULTATIONS				
Généraliste	33,58	0,25	8,40	Consommation par mois : avis d'experts Coûts : activité, prescriptions et honoraires des professionnels de santé APE (année 2017), actualisé en 2020 par l'IPC (présenté ci-dessus)
Gastro-entérologue	86,40	0,05	4,32	
Oncologue	81,88	2	163,76	

EXAMENS BIOLOGIQUES				
ACE (antigène carcinoembryonnaire)	12,96	1,25	16,20	Code acte 7327, 48B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
NFS	6,75	1	6,75	Code acte 1104, 25B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Ionogramme	5,94	1	5,94	Code acte 1610, 22B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Créatininémie	1,62	1	1,62	Code acte 0592, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
ASAT - ALAT - TGP - TGO	2,70	1	2,70	Code acte 0522, 10B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Phosphatases alcalines	1,62	1	1,62	Code acte 0514, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
GGT	1,62	1	1,62	Code acte 0519, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Forfaits (sécurité pour un échantillon sanguin, prise en charge pré-analytique et prélèvement par ponction veineuse directe)	9,72	1,25	12,15	A chaque acte biologique Code acte 9105 5B ; 9005 17B ; 9070 1,5 TB Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
ACTES TECHNIQUES				
Tomodensitométrie thoracoabdomino-pelvienne avec injection ZCQH002 : Scanographie de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	25,27	1,25	31,59	Code ZCQH002 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
Echographie abdominopelvienne ZCQM010 : Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis]	74,10	0,05	3,71	Code ZCQM010 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
IRM hépatique ZCQN002 : Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin	69,00	0,05	3,45	Code ZCQN002 Classification Commune des Actes Médicaux - V63

[pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste				
TEP Scan FDG du corps entier	89,54	0,1	8,95	Code ZZQL016 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
ZZQL016 : Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié				
TOTAL par mois (en €)			272,77	

Prise en charge en progression

Le tableau ci-dessous présente la prise en charge ambulatoire accompagnée de sa valorisation à la progression du patient.

Tableau 32. Description et valorisation de la prise charge à la progression. Source : rapport technique de l'industriel

Prise en charge	Coût unitaire (en €)	Quantité par progression	Coût par progression (en €)	Source
CONSULTATIONS				
Généraliste	33,58	1	33,58	Consommation par mois : avis d'experts Coûts : activité, prescriptions et honoraires des professionnels de santé APE (année 2017), actualisé en 2020 par l'IPC (présenté ci-dessous)
Gastro-entérologue	86,40	0,05	4,32	
Oncologue	81,88	1,5	122,82	
EXAMENS BIOLOGIQUES				
ACE (antigène carcino-embryonnaire)	12,96	1,25	16,20	Code acte 7327, 48B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
NFS	6,75	1	6,75	Code acte 1104, 25B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Ionogramme	5,94	1	5,94	Code acte 1610, 22B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Créatininémie	1,62	1	1,62	Code acte 0592, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
ASAT - ALAT - TGP - TGO	2,70	1	2,70	Code acte 0522, 10B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Phosphatases alcalines	1,62	1	1,62	Code acte 0514, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
GGT	1,62	1	1,62	Code acte 0519, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)

Forfaits (sécurité pour un échantillon sanguin, prise en charge pré-analytique et prélèvement par ponction veineuse directe)	9,72	1,25	12,15	A chaque acte biologique Code acte 9105 5B ; 9005 17B ; 9070 1,5 TB Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
ACTES TECHNIQUES				
Tomodensitométrie thoracoabdomino-pelvienne avec injection ZCQH002 : Scanographie de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	25,27	1,25	31,59	Code ZCQH002 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
Echographie abdominopelvienne ZCQM010 : Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis]	74,10	0,05	3,71	Code ZCQM010 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
IRM hépatique ZCQN002 : Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste	69,00	0,05	3,45	Code ZCQN002 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
TEP Scan FDG du corps entier ZZQL016 : Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	89,54	0,05	4,48	Code ZZQL016 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
TOTAL par progression (en €)			252,54	

Maladie non stabilisée

Le tableau ci-dessous présente la prise en charge ambulatoire accompagnée de sa valorisation pour une maladie non stabilisée (soins de support).

Tableau 33. Description et valorisation de la prise charge d'une maladie non stabilisée (soins de support). Source : rapport technique de l'industriel

Prise en charge	Coût unitaire (en €)	Quantité par mois	Coût par mois (en €)	Source
CONSULTATIONS				

Généraliste	33,58	1	33,58	Consommation par mois : avis d'experts
Oncologue	81,88	1,5	122,82	Coûts : activité, prescriptions et honoraires des professionnels de santé APE (année 2017), actualisé en 2020 par l'IPC (présenté ci-dessous)
EXAMENS BIOLOGIQUES				
NFS	6,75	0,5	3,38	Code acte 1104, 25B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Ionogramme	5,94	0,5	2,97	Code acte 1610, 22B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Créatininémie	1,62	0,5	0,81	Code acte 0592, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
ASAT - ALAT - TGP - TGO	2,70	0,5	1,35	Code acte 0522, 10B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Phosphatases alcalines	1,62	0,5	0,81	Code acte 0514, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
GGT	1,62	0,5	0,81	Code acte 0519, 6B Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
Forfaits (sécurité pour un échantillon sanguin, prise en charge pré-analytique et prélèvement par ponction veineuse directe)	9,72	0,5	4,86	A chaque acte biologique Code acte 9105 5B ; 9005 17B ; 9070 1,5 TB Table National de Codage de Biologie (v58.9, du 16/06/2020)
ACTES TECHNIQUES				
Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection ZCQH002 : Scanographie de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	25,27	0,25	6,32	Code ZCQH002 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
Echographie abdominopelvienne ZCQM010 : Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis]	74,10	0,05	3,71	Code ZCQM010 Classification Commune des Actes Médicaux - V63
TOTAL par mois (en €)			181,41	

Au total, la prise en charge ambulatoire des patients se définit en fonction de la maladie :

- maladie stabilisée (pré/post progression) : 272,77 € / mois,
- au moment de la progression : 252,54 € / mois,
- maladie non stabilisée (soins de support) : 181,41 € / mois.

L'impact du nombre et du coût de chaque ressource sur les résultats est étudié en analyse de sensibilité déterministe.

Prise en charge hospitalière

Les coûts associés à la prise en charge hospitalière sont l'hospitalisation de jour (chimiothérapie, radiothérapie, soins palliatifs et chirurgie), soins palliatifs, chirurgie, radiothérapie et autre motif lié au CCRm.

Il est considéré que :

- les coûts des hospitalisations de jour (hors séances de chimiothérapie), de la radiothérapie et de la chirurgie permettent de valoriser les coûts de suivi liés à la pathologie, pour une maladie en pré ou post progression, stabilisée (sous traitement) ;
- les coûts des soins palliatifs permettent de valoriser les coûts de suivi liés aux meilleurs soins de support, c'est-à-dire quand les patients ont progressé et ne sont plus sous traitement.

Aucun coût hospitalier lié à la fin de vie ou à la progression n'est distingué. Il est considéré qu'ils sont intégrés dans les autres postes de coûts, qui sont exhaustifs de la prise en charge hospitalière d'un patient traité pour son cancer colorectal métastatique (CCRm). Ces deux postes de coûts ne sont pas supposés être différents selon le bras de traitement. Étant donné que plus de 95% des patients décèdent dans le modèle à la fin de l'horizon temporel de 5 ans, aucun impact n'est attendu entre les bras de traitement.

En 2016, 28 663 patients ont été identifiés comme ayant été hospitalisés pour la prise en charge de leur CCRm. Ce chiffre comprend des patients incidents et prévalents et paraît cohérent avec les données françaises sur la population incidente atteinte de cancer colorectal métastatique.

Le tableau ci-dessous indique les indicateurs de fiabilité pour les séjours de chimiothérapie et le détail des séjours utilisés pour la valorisation.

Tableau 34. Indicateurs de fiabilité pour les séjours (étude PMSI). Source : rapport technique de l'industriel

Type de séjour (total public + privé)	Nb séjours ENCC	Indicateur de fiabilité bon		Indicateur de fiabilité correct		Indicateur de fiabilité mauvais	
		Nb séjours	%	Nb séjours	%	Nb séjours	%
Séjour motif CCRm	416 360	292 270	70%	118 439	28%	5 651	1%
Hospitalisation de jour	397 312	279 568	70%	108 511	27%	9 233	2%
Soins palliatifs	2 137	699	33%	175	8%	1 263	59%
Chirurgie	24 553	24 185	99%	368	1%	0	0%
Radiothérapie	265 445	92 378	35%	125 288	47%	47 779	18%

Pour les soins palliatifs, l'indicateur de fiabilité de l'estimation des coûts est considéré comme mauvais pour 59% des séjours : il est proposé de retenir le tarif pour estimer les coûts, soit la perspective assurance maladie de l'étude PMSI.

Les coûts retenus sont présentés dans le Tableau 35 avec les nombres de séjours et patients associés, le pourcentage de patients concernés (calculé en rapportant le nombre de patients associés à un type de séjour au nombre total de patients (28 663) et le coût qui sera utilisé dans le modèle.

Tableau 35. Coût moyen total par mois par patient de chaque type d'hospitalisation. Source : rapport technique de l'industriel

Type de séjour (total public + privé)	Nb séjours ENCC	Nb séjours (co-horte PMSI)	Nb patients	Coût moyen / mois / patient (€2020)	Pourcentage de patients concernés	Coût moyen / mois / patient tenant compte des patients concernés (€2020)
Séjour motif CCRm	416 360	19 752	13 159	1727,5	46%	794,65
Hospitalisation de jour	397 312	10 428	7 162	137,81	25%	34,45
Soins palliatifs	2 137	10 898	7 996	3029,36*	28%	848,22
Chirurgie	24 553	11 073	8 771	2239,51	31%	694,25
Radiothérapie	265 445	26 584	2 374	330,82	8%	26,47

Pour résumer, le coût moyen mensuel hospitalier par patient est donc :

- pour un patient en pré/post progression sous maladie stabilisée : de 1 549,82 € (en additionnant tous les séjours sauf les soins palliatifs) ;
- pour un patient en meilleurs soins de support : de 848,22 € (correspondant aux soins palliatifs).

L'impact du nombre et du coût de chaque ressource sur les résultats est étudié en analyse de sensibilité déterministe.

Prise en charge des événements indésirables

L'étude PMSI permet de renseigner la prise en charge hospitalière de la majorité des événements indésirables.

Les coûts des transports sanitaires sont considérés dans la prise en charge des EI.

La valorisation de la prise en charge des EI de Grades 3 +, a été réalisée sur l'hypothèse d'un recours systématique à une hospitalisation. En effet et selon la définition du *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), les EI de Grade 3-4 sont des événements qui entraînent une hospitalisation.

Les coûts associés aux événements indésirables de Grade 3 + ont été pris en compte une seule fois, à l'entrée du modèle. Ils ont été valorisés à partir du coût moyen issu de l'ENC des GHM correspondants. La moyenne du coût des EI a été appliquée pour les EI n'ayant pas pu être valorisés via l'étude PMSI, sauf lorsqu'une autre source était identifiée.

Tableau 36. Coût moyen pour la prise en charge des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel

Type de séjour (total public + privé)	Coût par événement (€2020)	Coût par événement + coût de transports	Source du coût de l'évènement
---------------------------------------	----------------------------	---	-------------------------------

Anémie	5216,87	5310,17	Etude PMSI
Obstruction intestinale	7591,68	7684,98	
Fatigue	4670,57	4763,87	
Asthénie	4670,57	4763,87	
Douleur abdominale	4457,76	4551,06	
Diarrhée	3995,66	4088,96	
Infection des voies urinaires	7814,98	7908,28	
Douleur cancéreuse	5 404,19	5497,49	Hypothèse : moyenne du coût des autres EI
Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	5 404,19	5497,49	Hypothèse : moyenne du coût des autres EI
Vomissements	5419,97	5513,27	Etude PMSI
Petite obstruction intestinale	7591,68	7684,98	
Diminution de l'appétit	5 366,40	5459,70	
Embolie pulmonaire	5960,58	6053,88	
Hypertension	4139,41	4232,71	
Neutropénie	5910,51	6003,81	
Hypokaliémie	7141,13	7234,43	
Dyspnée	5111,94	5205,24	
Dermatite acnéiforme	4476,79	4570,09	
Détérioration générale de l'état de santé	4670,57	4763,87	Assimilé à fatigue (étude PMSI)
Augmentation des ALAT	3422,46	3515,76	3 500 € d'après la publication de Chouaid et al (Chouaid C, 2017) Mise à jour avec l'IPC
Diminution des neutrophiles	5910,51	€ 6 003,81	Assimilé à neutropénie (étude PMSI)
Neutropénie fébrile	5910,51	€ 6 003,81	Etude PMSI
Stomatite	3287,68	€ 3 380,98	
Subiléus	7591,68	€ 7 684,98	Assimilé à obstruction intestinale (étude PMSI)
Hypocalcémie	5 404,19	€ 5 497,49	Hypothèse : moyenne du coût des autres EI
Diminution des globules blancs	5910,51	€ 6 003,81	Etude PMSI

Pour résumer, les coûts des EI sont majoritairement issus de l'étude PMSI dédiée conduite. Les coûts de transports sont pris en compte, en retenant, tout comme pour les coûts d'administration, que 90% des patients ont recours à un transport sanitaire aller-retour.

La moyenne des coûts de prise en charge de l'ensemble des EI (26 EI) s'élève à environ 5 572,26€.

Traitements consécutifs

Le modèle tient compte des traitements consécutifs reçus par les patients après arrêt du traitement de l'étude dans l'essai BEACON, cela concerne :

- 45,0% des patients ayant reçu encorafénib + cétuximab
- 47,1% des patients ayant reçu cétuximab + chimiothérapie

Il a été retenu dans le modèle les traitements consécutifs administrés à plus de 5% des patients

Tableau 37. Traitements consécutifs (≥5%) du bras encorafénib + cétuximab dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel

	encorafénib + cétuximab
Irinotécan	26,8%
Fluorouracil	25,9%
Acide folinique	16,4%
Bévacizumab	12,7%
Oxaliplatine	8,2%
Aflibercept	5,5%
Régorafénib	5,5%

Tableau 38. Traitements consécutifs (≥5%) du bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel

	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan
Fluorouracil	19,9%
Irinotécan	16,3%
Cétuximab	14,5%
Oxaliplatine	13,1%
Bévacizumab	10,9%
Acide folinique	10,9%
Vémurafénib	9,5%
TAS 102	7,2%
Panitumumab	6,3%
Capécitabine	5,4%
Dabrafénib	5,0%
Tramétinib	5,0%

Les coûts d'acquisition et d'administration associés à ces stratégies sont pris en compte.

Tableau 39. Coûts d'acquisition des traitements consécutifs. Source : rapport technique de l'industriel

Molécule	Unité	Dose par unité	Quantité par boîte	Prix par boîte (€) PPTC	Honoraires de dispensation (€)	Prix total (€) (PPTC)	Source
Bévacizumab, AVASTIN et biosimilaires ZIRABEV et MVASI (JO du 5 juin 2020)	Flacon	100	1	240,849	NA	240,849	Liste en sus (février 2020)
Bévacizumab, AVASTIN et biosimilaires ZIRABEV et MVASI (JO du 5 juin 2020)	Flacon	400	1	886,29	NA	886,29	Liste en sus (février 2020)
Oxaliplatine	/	/	/	intra GHS	NA	NA	Non inscrit sur la liste en sus
Calcium foliate	/	/	/	intra GHS	NA	NA	Non inscrit sur la liste en sus
Aflibercept, Zaltrap	Flacon	200	1	590,589	NA	590,589	Liste en sus (février 2020)
Aflibercept, Zaltrap	Flacon	100	1	295,295	NA	295,295	Liste en sus (février 2020)
Capécitabine, Xeloda	Comprimé ou gélule	150	60	22,05	5,1 + 1.58/3 = 5,63	27,68	JO du 04/12/2019 Honoraires de dispensation 2
Capécitabine, Xeloda	Comprimé ou gélule	500	120	145,05	5,1 + 1.58/3 = 5,63	150,68	JO du 04/12/2019 Honoraires de dispensation 2
Régorafénib, Stivarga	Comprimé ou gélule	40	84	2376,59	5,1 + 1.58/3 = 5,63	2382,22	JO du 04/12/2019 Honoraires de dispensation 2
Vémurafénib, Zelboraf	Comprimé ou gélule	240	56	1636,73	5,1 + 1.58/3 = 5,63	1642,36	JO du 04/12/2019 Honoraires de dispensation 2
Dabrafénib, Tafinlar	Comprimé ou gélule	50	120	3686,87	5,1 + 1.58/3 = 5,63	3692,50	JO du 11/12/2019 Honoraires de dispensation 2
Dabrafénib, Tafinlar	Comprimé ou gélule	75	120	5465,12	5,1 + 1.58/3 = 5,63	5470,75	JO du 11/12/2019 Honoraires de dispensation 2

² Regroupant : conditionnement, exécution d'ordonnance, médicament "spécifique", à prescription initiale hospitalière

Tramétinib, Mekinist	Comprimé ou gélule	0.5	30	1406,57	$5,1 + 1.58/3 = 5,63$	1412,20	JO du 11/12/2019 Honoraires de dispensation 2
Tramétinib, Mekinist	Comprimé ou gélule	2	30	5368,12	$5,1 + 1.58/3 = 5,63$	5373,75	JO du 11/12/2019 Honoraires de dispensation 2
Panitu-mumab, Vectibix	Flacon	400	1	1343,432	NA	1343,432	Liste en sus (février 2020)
Panitu-mumab, Vectibix	Flacon	200	1	671,716	NA	671,716	Liste en sus (février 2020)

Le coût d'administration correspond à celui présenté précédemment pour le coût d'administration d'un traitement injectable associé à un transport sanitaire (soit 544,25 €).

Les posologies des traitements sont renseignées dans le tableau ci-dessous et issues des RCP de chaque médicament.

Tableau 40. Posologie des traitements consécutifs. Source : rapport technique de l'industriel

Molécule	Voie	Mesure	Dose par administration	Nombre d'administration par jour	Fréquence par cycle de traitement	Nombre de jours par cycle de traitement
Bévacizumab	IV	mg/kg	7,5 (par kg)	0,07	2	28
Oxaliplatine	IV	NR*	NR*	0,07	1	14
Folinate de calcium	IV	NR*	NR*	0,18	5	28
Aflibercept	IV	mg/kg	4	0,07	1	14
Capécitabine	Per os	mg/m ²	1250	1,33	14	21
Régorafénib	Per os	mg	160	0,67	14	21
Vémurafénib	Per os	mg	960	2	28	28
Dabrafénib	Per os	mg	150	2	28	28
Tramétinib	Per os	mg	2	1	28	28
Panitumumab	IV	mg/kg	6 (par kg)	0,07	1	14

Analyse HAS

Une étude du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) a été menée pour renseigner les coûts hospitaliers, à savoir les coûts d'administration des traitements injectables, les coûts de suivi liés à la pathologie et les coûts de prise en charge des événements indésirables. Celle-ci a été conduite chez des patients ayant un CCR métastatique, sans prise en compte de la mutation BRAF, ni de la ligne de traitement. Les patients BRAF mutés, traités en 2^e ligne ont un plus mauvais pronostic avec une prise en charge plus complexe et des coûts associés plus élevés. Le PMSI pourrait ainsi sous-estimer le coût de prise en charge des patients. Il est difficile de mesurer l'impact global des coûts hospitaliers sur le RDCR, puisque les différents postes de coûts relevant

de coûts hospitaliers varient indépendamment des uns et des autres dans l'analyse de sensibilité proposée (analyse déterministe).

Dans le calcul des coûts d'acquisition, des critères d'observance sont pris en compte, avantageant ainsi le produit évalué. En effet, sa pertinence est incertaine, et on ignore si sa prise en compte reflète la pratique courante. Une analyse de sensibilité sans prise en compte du RDI et du ratio d'exposition a été conduite et le RDCR augmente de 10%.

Des coûts de transports ont été considérés pour 90% des patients et appliqués au coût d'administration des chimiothérapies et de la prise en charge des EI. Ce pourcentage a été défini selon des experts, sans justification. Les analyses de sensibilités fournies ne permettant pas de mesurer cette incertitude.

Les ressources consommées pour la prise en charge ambulatoire des patients reposent sur l'avis d'experts. Les analyses de sensibilité fournies ne permettant pas de tester l'incertitude puisque la variation des postes de coût a été testée individuellement, en fonction de l'état de santé, et non en prenant en compte la globalité des coûts.

Bien que les impacts soient mineurs pour plusieurs hypothèses faites par l'industriel, l'incertitude n'est mesurée qu'au travers d'analyses déterministes univariées sur des composantes de postes de coût. L'impact cumulé est potentiellement important. Le cumul des simulations relatives aux coûts les moins favorables au produit évalué, sous réserves de leur indépendance relative, aboutit à une variation du RDCR de 22,7% d'après une analyse conduite par le SEESP

4.1.6. Validation

Validation interne

Un contrôle qualité a été réalisé, y compris la validation de la logique de structure du modèle, des formules mathématiques, des séquences de calculs et des valeurs des nombres fournis comme entrées du modèle.

Validation externe

Une évaluation de la cohérence des données de survie globale avec des données publiées de vie réelle issues de la littérature est effectuée grâce aux études :

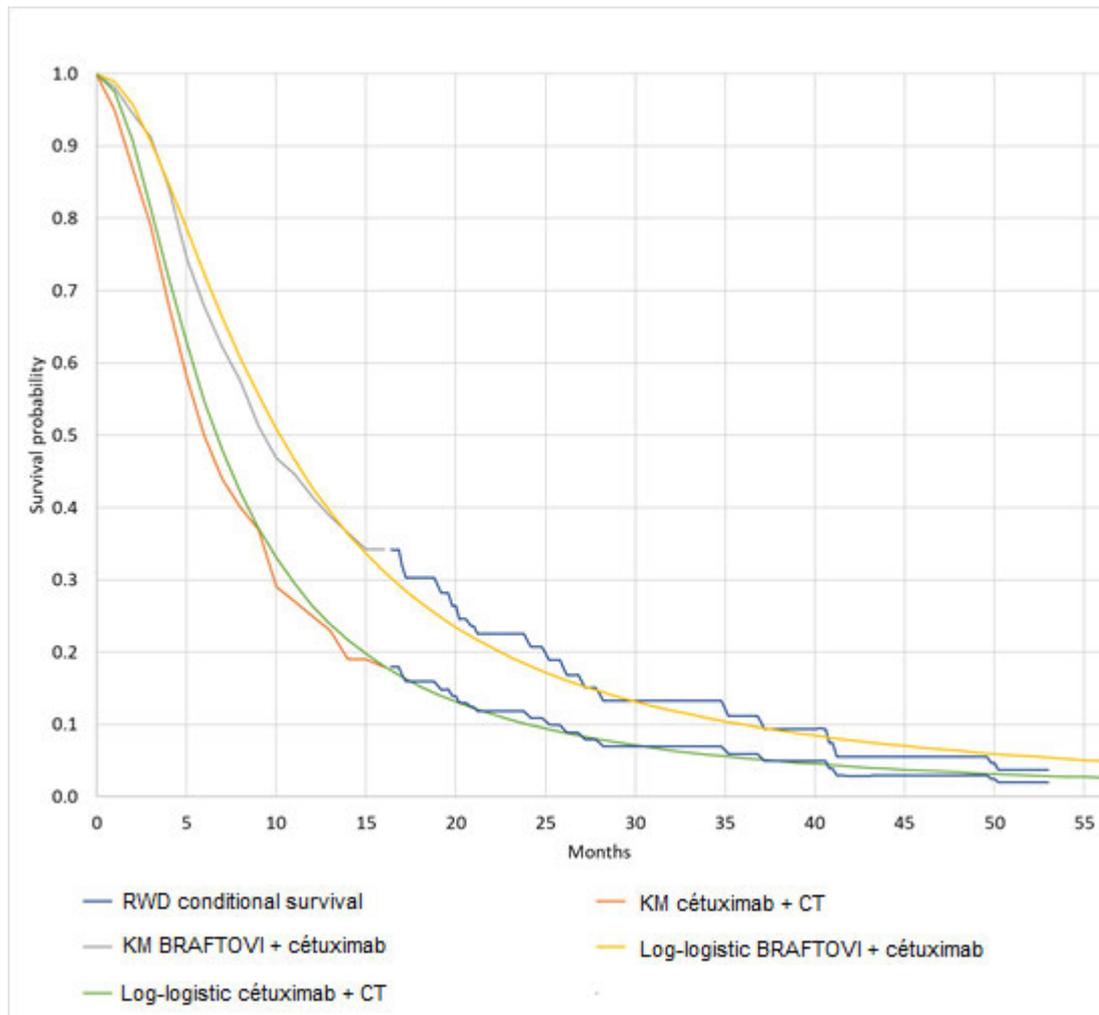
- de La Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019) réalisée sur une population française,
- de Nunes et al 2020 (Nunes L, 2020) réalisée sur une population nordique.

L'étude de la Fouchardière n'a pas été retenue en raison de différents biais identifiés.

L'étude de Nunes et al (Nunes L, 2020) présente des données de SG à partir d'une large cohorte nordique (Suède, Danemark et Norvège) de patients non sélectionnés, atteints de CCRm, dans laquelle 86 patients étaient BRAF mutés.

Les patients de l'étude de Nunes et al. (Nunes L, 2020) étant suivis depuis leur diagnostic de CCRm, leur survie absolue n'est pas directement applicable à la population étudiée dans le modèle. Cependant les taux de mortalité conditionnelle à long terme de cette cohorte peuvent permettre de donner une indication de la survie à long terme des patients CCRm BRAF mutés.

Figure 11. Validation du modèle d'extrapolation retenu pour la SG. Source : rapport technique de l'industriel



Pour réaliser cette validation, les extrapolations de survie du modèle économique avec les données de KM de l'essai BEACON ont été comparées aux probabilités conditionnelles de survie des données de vraie vie de l'étude nordique. Cette survie conditionnelle considère que les données de BEACON sont utilisées pour les 16 premiers mois (correspondant au moment où environ 10% des patients restent à risque en raison de la censure), suivi des probabilités de décès de l'étude de Nunes et al. après ces 16 premiers mois.

Analyse HAS

Les méthodes de validations internes et externes sont acceptables.

Toutefois, la validation est limitée du fait du manque de données disponibles, notamment concernant la SSP, ne permettant pas ainsi de valider ce critère clinique de l'essai. La seule étude identifiée était l'étude de La Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019) pour laquelle l'industriel souligne plusieurs limites et des résultats non interprétables.

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse principale

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Dans l'analyse principale, le RDCR du traitement par encorafénib + cétuximab versus cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan est de 132 631 €/QALY. Cela représente un gain de 0,32 QALY pour un surcoût de 42 837 €.

Tableau 41. Résultats de l'analyse principale. Source : rapport technique de l'industriel

	Coûts totaux	QALYs	RDCR (QALYs)
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	0,72	/
encorafénib + cétuximab	85 525	1,04	132 631 €/QALY

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 42. Coûts par poste pour chaque intervention comparée. Source : rapport technique de l'industriel

Poste de coût	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	encorafénib + cétuximab	Incrémental
Coûts primaires			
Traitements			
Coûts d'acquisition	6 968 €	██████	██████
Coûts d'administration	6 805 €	██████	██████
Dont coût de transport	1 167 €	██████	██████
Total	13 773 €	██████	██████
Suivi et gestion de la maladie			
Consultations médicales	519 €	1 155 €	637 €
Hospitalisations	4 554 €	10 145 €	5 591 €
Examens biologiques	143 €	318 €	175 €
Examens d'imageries	140 €	312 €	172 €
Total	5 356 €	11 930 €	6 575 €
Total actualisé	19 129 €	██████	██████
Coûts additionnels			
Traitements			
Coûts d'acquisition et d'administration	7 781 €	██████	██████
Dont coût de transport	249 €	322 €	73 €
Total	7 781 €	██████	██████
Suivi et gestion de la maladie			

Consultations médicales	685 €	692 €	7 €
Hospitalisations	5 345 €	5 602 €	257 €
Examens biologiques	191 €	192 €	1 €
Examens d'imageries	185 €	187 €	2 €
Total	6 406 €	6 674 €	268 €
Total actualisé	14 187 €	10 701 €	- 3 486 €
Coûts de support			
Suivi et gestion de la maladie			
Consultations médicales	647 €	716 €	69 €
Hospitalisations	3 507 €	3 882 €	375 €
Examens d'imageries + biologiques	103 €	114 €	11 €
Total actualisé	4 257 €	4 712 €	455 €
Coût de prise en charge des événements indésirables			
Total	5 417 €	2 362 €	-3 055 €
Dont coût de transport	103 €	44 €	-59 €
Total actualisé	42 989 €	85 525 €	42 536 €
Dont coût de transport	1 519 €	2 992 €	1 473 €

Figure 12. Répartition des postes de coûts par stratégie. Source : rapport technique de l'industriel



4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 43. Résultats en années de vie gagnées et en QALY. Source : rapport technique de l'industriel

	QALY	Années de vie
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	0,72	0,85
encorafénib + kétuximab	1,04	1,21
Incrémental	0,32	0,37

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Méthode

Les valeurs extrêmes autour des paramètres ont été définies par les estimations de la variance à chaque fois que cela a été possible.

Tableau 44. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel

Paramètre	Valeur dans l'analyse principale	Borne basse	Borne haute	Sources/ justification
Age moyen des patients	59,300	58,403	60,197	Intervalles de confiance à 95%
Poids moyen des patients	70,72	69,461	71,980	Intervalles de confiance à 95%
Taille moyenne des patients	167,634	166,867	168,401	Intervalles de confiance à 95%
RDI	Variation du RDI de chaque traitement	Borne basse de l'intervalle de confiance à 95%	Borne haute de l'intervalle de confiance à 95%	Intervalles de confiance à 95%
Ratio d'exposition	Variation du ratio d'exposition de chaque traitement	-20%	+20% avec un maximum fixé à 1	Variation arbitraire de +/- 20%
Utilité moyenne SSP encorafénib + kétuximab	0,883	0,876	0,890	Intervalles de confiance à 95%
Utilité moyenne SSP kétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	0,883	0,876	0,890	Intervalles de confiance à 95%
Utilité moyenne post progression encorafénib + kétuximab	0,840	0,820	0,860	Intervalles de confiance à 95%
Utilité moyenne post progression kétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	0,840	0,820	0,860	Intervalles de confiance à 95%

Pourcentage de patients avec un traitement consécutif suite à encorafénib + cétuximab	45,0%	38,4%	51,6%	Intervalles de confiance à 95%
Pourcentage de patients avec un traitement consécutif suite à cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	47,1%	40,5%	53,6%	Intervalles de confiance à 95%
Ressource utilisée	Variation de chaque ressource de suivi lié à la pathologie	-20%	+20%	Minimum et maximums indiqués par les experts
Coût de chaque ressource	Variation du coût de chaque ressource de suivi lié à la pathologie	-20%	+20%	Variation arbitraire de +/- 20%
Coût d'administration (séance de chimiothérapie)	544,25	-20%	+20%	Variation arbitraire de +/- 20%
Coûts de prise en charge des EI d'encorafénib + cétuximab	2 361,77	-20%	+20%	Variation arbitraire de +/- 20%
Coûts de prise en charge des EI de cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	5 416,85	-20%	+20%	Variation arbitraire de +/- 20%

Résultat

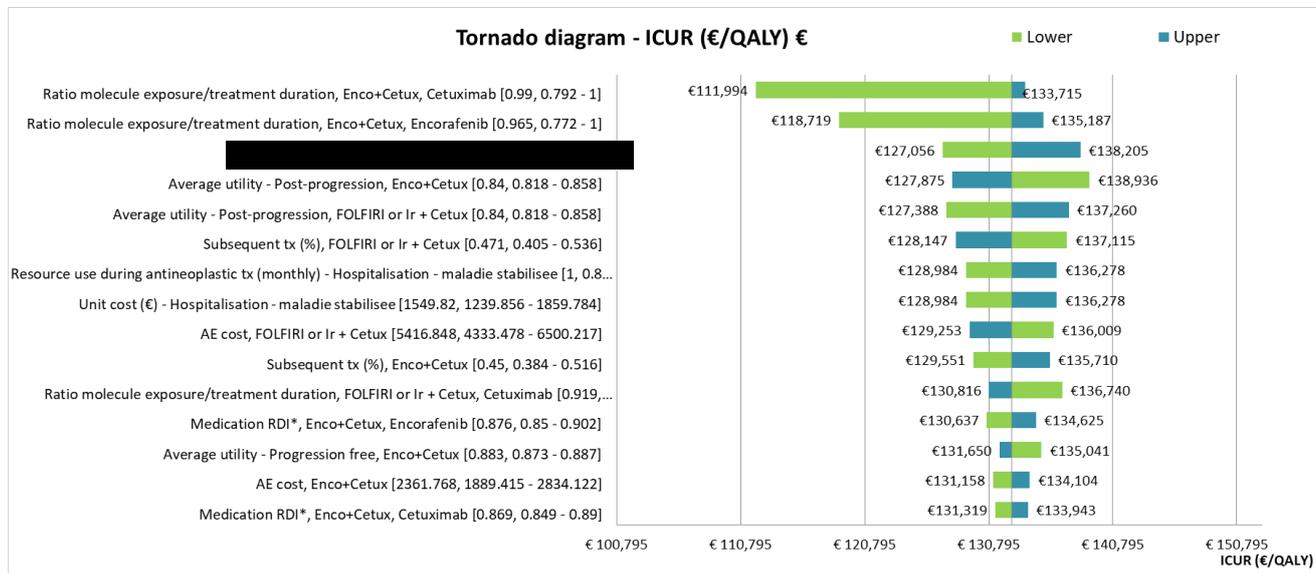
Seuls les 15 paramètres ayant le plus d'influence sur les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés ci-dessous.

Tableau 45. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel

Paramètre	RDCR		Variation	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Valeur de référence : 132 631 €/QALY				
Ratio d'exposition de cétuximab dans la stratégie encorafénib + cétuximab	€111 994	€133 715	-15,56%	0,82%
Ratio d'exposition d'encorafénib dans la stratégie encorafénib + cétuximab	€118 719	€135 187	-10,49%	1,93%
Coût d'administration (séance de chimiothérapie)	€127 056	€138 205	-4,20%	4,20%
Utilité moyenne post progression encorafénib + cétuximab	€138 936	€127 875	4,75%	-3,59%
Utilité moyenne post progression cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	€127 388	€137 260	-3,95%	3,49%
Pourcentage de patients avec un traitement consécutif suite à cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	€137 115	€128 147	3,38%	-3,38%

Ressource – hospitalisation en maladie stabilisée	€128 984	€136 278	-2,75%	2,75%
Coût unitaire – hospitalisation en maladie stabilisée	€128 984	€136 278	-2,75%	2,75%
Coûts de prise en charge des EI de cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	€136 009	€129 253	2,55%	-2,55%
Pourcentage de patients avec un traitement consécutif suite à encorafénib + cétuximab	€129 551	€135 710	-2,32%	2,32%
Ratio d'exposition de cétuximab dans la stratégie cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	€136 740	€130 816	3,10%	-1,37%
RDI de encorafénib dans la stratégie encorafénib + cétuximab	€130 637	€134 625	-1,50%	1,50%
Utilité moyenne SSP encorafénib + cétuximab	€135 041	€131 650	1,82%	-0,74%
Coûts de prise en charge des EI de encorafénib + cétuximab	€131 158	€134 104	-1,11%	1,11%
RDI de cétuximab dans la stratégie encorafénib + cétuximab	€131 319	€133 943	-0,99%	0,99%

Figure 13. Diagramme de tornado. Source : rapport technique de l'industriel



Analyse probabiliste

Méthode

Des analyses de sensibilité probabilistes multivariées ont été réalisées. Le nombre d'itérations de Monte Carlo est 1000. Ces analyses intègrent l'incertitude sur l'ensemble des paramètres du modèle. Elles permettent d'estimer correctement l'espérance mathématique des coûts et des résultats et elles fournissent des informations utiles pour construire les courbes d'acceptabilité.

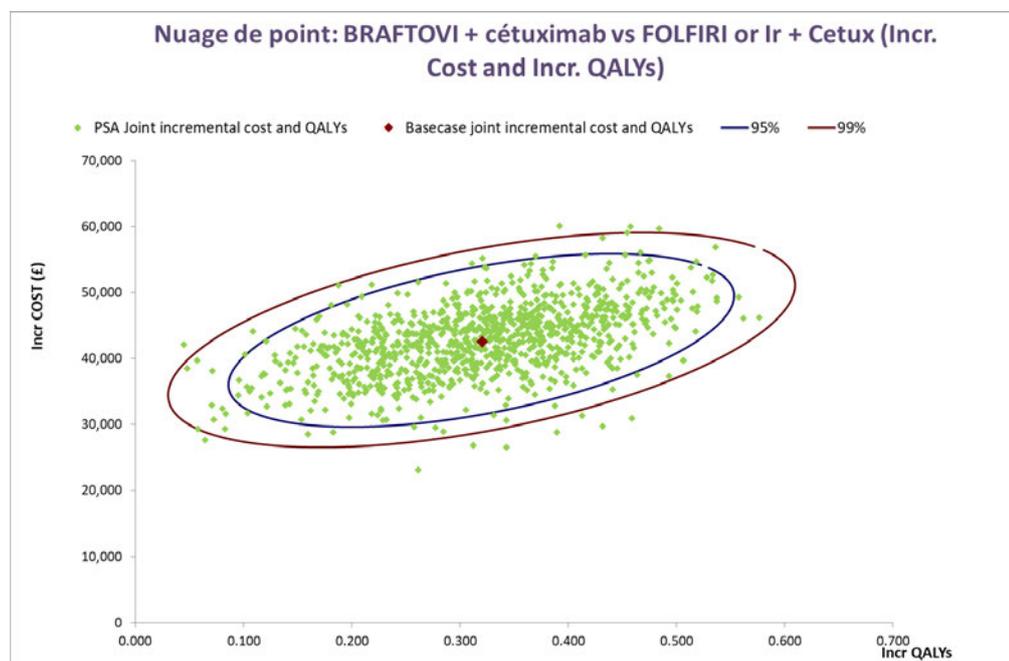
Différentes distributions ont été sélectionnées, selon le type de paramètres intégrés à l'analyse de sensibilité paramétrique :

- pour les probabilités, proportions et utilités, allant de 0 à 1, une distribution beta est retenue ;
- pour les coûts, les doses et les ressources, une distribution gamma est retenue ;
- pour les paramètres des courbes de survies, qui sont corrélés les uns aux autres, et pour lesquels chaque set de paramètres doit varier simultanément : une distribution normale multivariée avec une moyenne et des covariables correspondant à ces paramètres est employée. Pour obtenir chaque échantillon XS pour le set de paramètres X, une décomposition de Cholesky a été utilisée, comme le présente la formule ci-dessous :

$$X^S = M + L \times U, \text{ où } L \times L^T = \text{cov}(X), M = \bar{X} \text{ et } U \sim N_p(0, I)$$

Résultat

Figure 14. Repère coût résultats de l'ASP de l'analyse probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel



La courbe d'acceptabilité montre que cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan est la stratégie maximisant le plus le bénéfice net jusqu'à un seuil d'acceptabilité d'environ 133 000 €/QALY. Au-delà, encorafénib + cétuximab est la stratégie maximisant le plus le bénéfice net.

Encorafénib + cétuximab a une probabilité de maximiser le bénéfice net :

- de 50% pour un seuil d'acceptabilité de 133 000 €/QALY ;
- de 80% pour un seuil d'acceptabilité de 170 000 €/QALY.

Figure 15. Courbe d'acceptabilité de l'analyse probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel

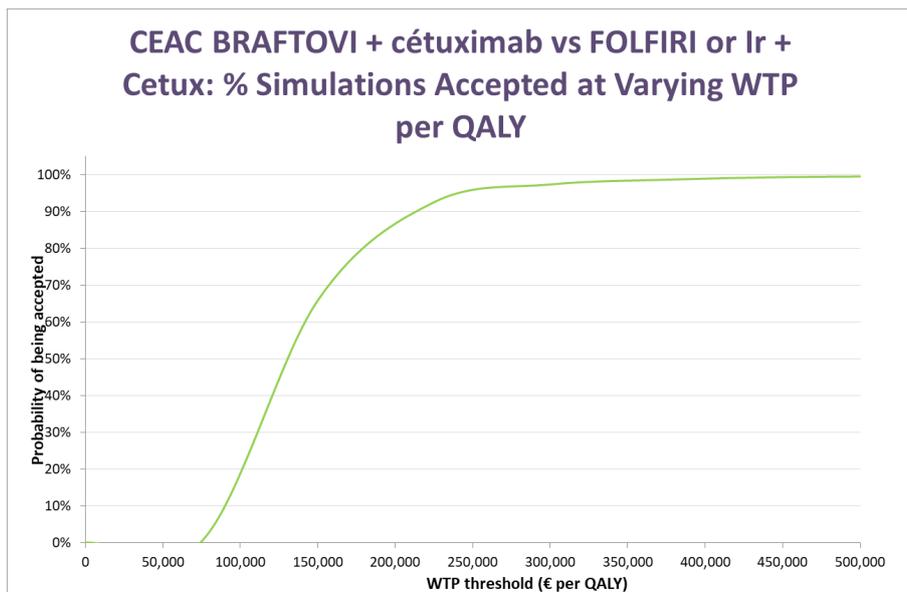
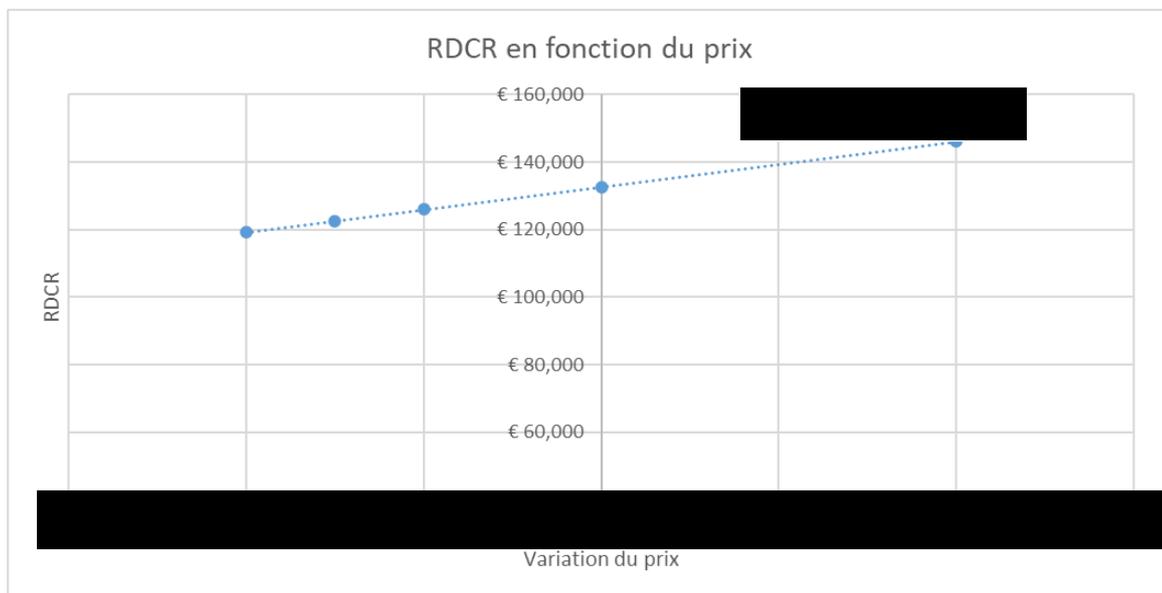


Figure 16. RDCR (€/QALY) en fonction du prix d'encorafénib de l'analyse principale



En analyse principale, la relation entre le prix et le RDCR, toutes choses égales par ailleurs, peut être exprimée par la relation [redacted] (avec x pour le prix d'encorafénib).

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Méthode

Tableau 46. Paramètres inclus dans les analyses en scénario. Source : rapport technique de l'industriel

N°	Paramètre	Analyse principale	Analyse en scénario	Justification	Analyse incluant le scénario
1	Posologie de cétuximab	Toutes les semaines	Toutes les 2 semaines dans le bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	Recommandations indiquant une administration toutes les deux semaines	De référence Complémentaire n°1

			Toutes les 2 semaines dans les deux bras de traitement	Proposition d'ajout suite question 40	Complémentaire n°2
2	Survie globale	Fonction log-logistique	Fonction gamma	Utilisation d'une fonction avec un moins bon ajustement mais plus conservatrice	De référence Complémentaire n°1 (L'analyse complémentaire n°2 utilise l'approche de modélisation adoptée par le par un comité indépendant d'experts cliniciens et méthodologistes, cf. scénario 12)
			KM + distributions paramétriques (initialement retenues) Les distributions paramétriques sont appliquées lorsque moins de 10% des patients sont encore à risque	Proposition d'ajout suite à la question 15	
			Utilisation d'un modèle joint		
3	RDI	Inclus	Exclus (RDI = 1)	Etude de l'impact de ce paramètre sur les résultats	De référence Complémentaire n°1 Complémentaire n°2
			RDI et ratio d'exposition à 1	Etude de l'impact de ces deux paramètres sur les résultats	
4	EI retenu	EI ≥2% dans les deux bras étudiés	EI ≥2% dans le bras encorafénib + cétuximab uniquement	Etude d'un scénario conservateur sur les EI	
		Coûts des EI inclus	Exclusion des coûts des EI	Demande CEESP (question 36)	
		Coûts des EI inclus	Doublement du coût des EI du bras encorafénib + cétuximab uniquement	Proposition suite à l'échange technique	
5	Utilités	Utilités 5L, tout bras de traitement	Utilités 3L, tout bras de traitement	Etude de l'impact de l'utilisation	

				d'une autre matrice de pondération	
			Utilité 5L, traitement dépendantes	Scénario tenant compte des différences de qualité de vie liées au traitement (tolérance, voie d'administration)	
6	Prix de encorafenib (PPTTC)	Prix mis à jour avec la nouvelle marge grossiste	████	Variation du prix de encorafenib	
			████		
			████		
			████		
7	Horizon temporel	5 ans	7 ans	Etude de l'impact de l'horizon temporel	De référence Complémentaire n°1 (L'analyse complémentaire n°2 assume déjà un horizon temporel de 7 ans)
			10 ans		De référence
8	Taux d'actualisation	2,5%	0%	Etude de l'impact du taux d'actualisation	Complémentaire n°1 Complémentaire n°2
			4%		
9	Durée de traitement	Fonction gamma	Durée de traitement jusqu'à progression	Demande CEESP (question 25b)	
			KM + extrapolation paramétrique	Proposition d'ajout suite à la question 25a	De référence Complémentaire n°1 (L'analyse complémentaire n°2 assume déjà KM + extrapolation)
10	Partage des flacons	Oui	Non	Demande CEESP (question 29)	De référence Complémentaire n°1 Complémentaire n°2
11	Cutoff utilisé pour les données de SG	15 Août 2019	5 Mai 2020	Utilisation des données de SG les plus matures, pour diminuer l'incertitude autour des extrapolations	De référence Complémentaire n°1 (L'analyse complémentaire n°2 utilise déjà ce cutoff)

12	SG, SSP et durée de traitement	Distribution paramétrique	Approche de modélisation de la survie recommandée par un comité d'experts cliniciens et méthodologistes indépendants	Approche jugée la plus robuste	De référence (Il est attendu les mêmes résultats entre l'analyse principale et l'analyse complémentaire n°1) (L'analyse complémentaire n°2 utilise déjà cette approche)
Analyses exploratoires	Ajout de Bévacicumab + FOLFIRI Ajout de panitumumab + FOLFIRI ou irinotécan Ajout d'aflibercept	Non inclus dans les comparateurs	Inclus dans les comparateurs en appliquant les HR obtenus Inclus dans les comparateurs en supposant une équivalence avec Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan (Approche détaillée en réponse à la question 7)	Proposition d'ajout suite à la question 7 : au vu de l'incertitude associée aux HR obtenus, ces analyses sont considérées comme exploratoires	De référence Complémentaire n°1 Complémentaire n°2

Résultat

Tableau 47 : Résultats des analyses alternatifs

Scénario	Référence	Description		Coûts (en €)	Coût incr. (en €)	QALY	QALY incr.	AV	RDCR (€/QALY)	Variation RDCR (%)
Analyse principale			Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	42 536	0,72	0,32	0,85	--	-
			BRAFTOVI + cétuximab	85 525		1,04		1,21	132 631	--
Posologie	Une fois par semaine	Scénario 1A - Posologie de cetuximab dans le bras FIC - Toutes les 2 semaines	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	41 248	44 277 €	0,72	0,32	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	85 525		1,04		1,21	138 059	4%
		Scénario 1B - Posologie de cetuximab dans les deux bras - Toutes les 2 semaines	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	41 248	36 618 €	0,72	0,32	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	77 866		1,04		1,21	114 176	-14%
Survie globale	Log-logistique	Scénario 2A - Extrapolation de la survie globale : Gamma	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	39 729	44 380	0,63	0,36	0,74	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	84 109		0,99		1,15	123 209	-7%
		Scénario 2B - SG et SSP : KM + distributions paramétriques (lorsque moins de 10% des patients sont encore à risque)	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	43 018	42 699	0,72	0,33	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	85 717		1,05		1,22	130 777	-1%
RDI	RDI pris en compte	Scénario 3A - Pas de RDI	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	44 922	46 327	0,72	0,32	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	91 249		1,04		1,22	144 451	9%

		Scénario 3B - RDI et Ratio d'exposition/durée à 1	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	45 819	46 738	0,72	0,32	0,85	--	--		
			BRAFTOVI + cétuximab	92 557		1,04		1,22	145 733	10%		
Evènements indésirables	Eis pour les deux bras	Scénario 4A -EIS ≥ 2% dans le bras BRAFTOVI + cétuximab	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	39 365	45 394	0,72	0,32	0,85	--	--		
			BRAFTOVI + cétuximab	84 759		1,04		1,22	141 543	7%		
		Scénario 4B - Aucun EI	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	37 572	45 591	0,72	0,32	0,85	--	--		
			BRAFTOVI + cétuximab	83 163		1,04		1,22	142 157	7%		
		Scénario 4C – Coûts des EI du bras BRAFTOVI + cétuximab doublés	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	44 898	0,72	0,32	0,85	--	--		
			BRAFTOVI + cétuximab	87 887		1,04		1,22	139 995	6%		
Utilités	5L tout bras de traitement	Scénario 5A - 3L tout bras de traitement (pré et post progression)	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	42 536	0,56	0,25	0,85	--	--		
			BRAFTOVI + cétuximab	85 525		0,81		1,22	166 944	26%		
		Scénario 5B - 5L traitement dépendant (pré et post progression)	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	42 536	0,72	0,33	0,85	--	--		
			BRAFTOVI + cétuximab	85 525		1,05		1,22	130 158	-2%		
		Prix de BRAFTOVI (PPTTC boîte + honoraire de dispensation)	██████████	Scénario 6A ██████████ du prix de ██████████	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	46 838	0,72	0,32	0,85	--	--
					BRAFTOVI + cétuximab	89 827		1,04		1,21	146 043	10%
Scénario 6B ██████████ du prix de ██████████	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan			42 989	40 385	0,72	0,32	0,85	--	--		
	BRAFTOVI + cétuximab			83 374		1,04		1,21	125 925	-5%		
Scénario 6C ██████████ du prix de ██████████	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan			42 989	39 310	0,72	0,32	0,85	--	--		
	BRAFTOVI + cétuximab			82 299		1,04		1,21	122 572	-8%		

		Scénario 6D [REDACTED] du prix de [REDACTED]	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	38 235	0,72	0,32	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	81 224		1,04		1,21	119 219	-10%
Horizon temporel	5 ans	Scénario 7A - Horizon temporel à 7 ans	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	43 945	42 894	0,75	0,34	0,88	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	86 838		1,09		1,27	124 900	-6%
		Scénario 7B - Horizon temporel à 10 ans	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	44 706	43 178	0,77	0,36	0,90	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	87 884		1,13		1,32	119 514	-10%
Taux d'actualisation	2,5%	Scénario 8A - Taux d'actualisation à 0%	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	43 404	42 837	0,73	0,33	0,86	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	86 242		1,06		1,24	129 910	-2%
		Scénario 8B - Taux d'actualisation à 4%	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 755	42 365	0,72	0,32	0,84	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	85 121		1,03		1,20	134 220	1%
Durée de traitement	Fonction Gamma	Scénario 9A - Durée de traitement jusqu'à progression	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	43 190	43 371	0,72	0,32	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	86 561		1,04		1,21	135 235	+2%
		Scénario 9B - KM + extrapolation paramétrique	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 844	42 425	0,72	0,32	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	85 269		1,04		1,21	132 284	-0,3%
Partage de flacon	Oui	Scénario 10A - Pas de partage des flacons	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	45 323	41 093	0,72	0,32	0,85	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	86 416		1,04		1,21	128 130	-3%
Cutoff utilisé pour la SG	15 Août 2019	Scénario 11 - 5 Mai 2020	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	43 032	44 099	0,72	0,38	0,86	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	87 131		1,10		1,28	116 419	-12%

Modélisation de la survie	Distribution paramétrique	Scénario 12 Approche de modélisation de la survie jugée la plus robuste	Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 855	46 722	0.72	0.46	1.38	--	--
			BRAFTOVI + cétuximab	89 577		1.18		0.85	102 073	-23%

4.2.3. Analyses complémentaires exploratoires

Résultats de l'analyse complémentaire exploratoire 1

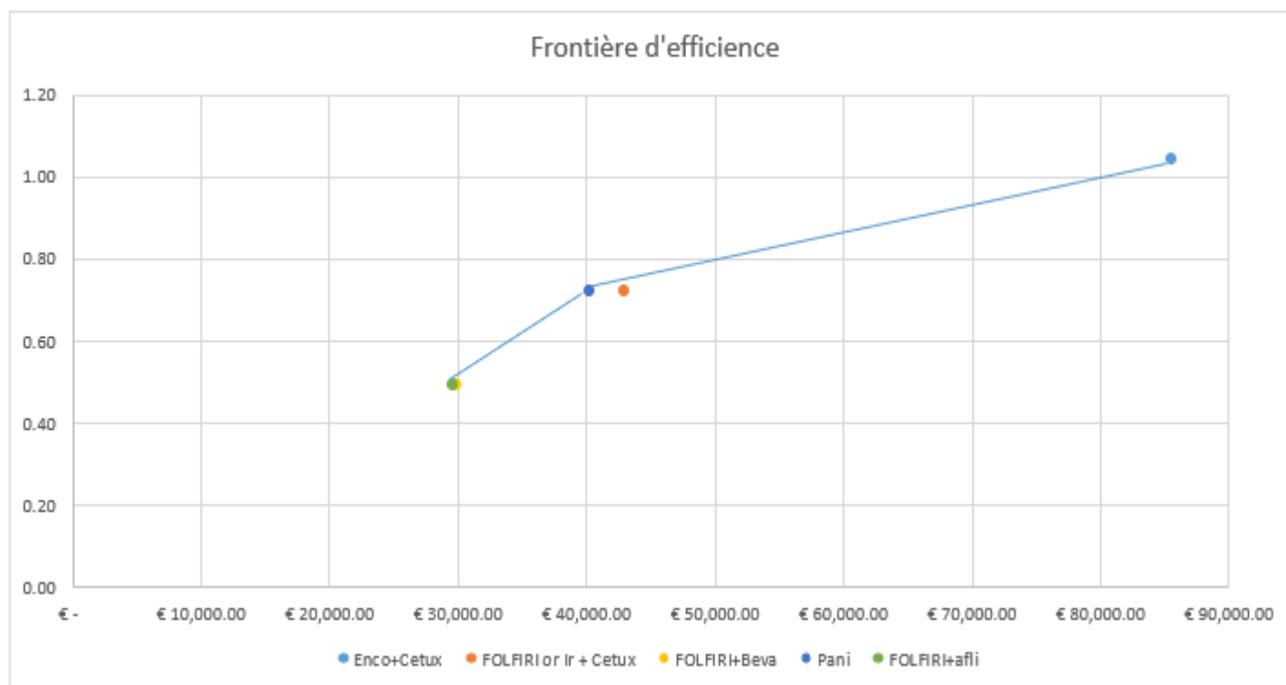
L'analyse exploratoire 1 reprend les résultats entre cétuximab + FOLFIRI et bévacizumab + FOLFIRI (Heinemann et al. 2014). Des Hazard Ratios sont appliqués à la SG et à la SSP de cétuximab + FOLFIRI, et sa SSP est utilisée comme proxy de la durée de traitement pour bévacizumab + FOLFIRI et aflibercept + FOLFIRI. Concernant le panitumumab, en l'absence de données, il est supposé une efficacité et tolérance similaire à cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan.

Les données de tolérance de bévacizumab + FOLFIRI sont reprises de la littérature et appliquées à bévacizumab + FOLFIRI et aflibercept + FOLFIRI.

Tableau 48 : Résultats de l'analyse exploratoire (approche 1)

	Coûts totaux	QALYs	AV	RDCR (QALYs)
Aflibercept + FOLFIRI	29 983	0,49	0,57	--
Bévacizumab + FOLFIRI	29 985	0,49	0,57	Dominé par la dominance généralisée
Panitumumab + FOLFIRI ou irinotécan	40 250	0,72	0,85	46 361 €/QALY
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	0,72	0,85	Dominé par la dominance généralisée
encorafénib + cétuximab	85 525	1,04	1,21	141 170 €/QALY

Figure 17 : Frontière d'efficience de l'analyse exploratoire



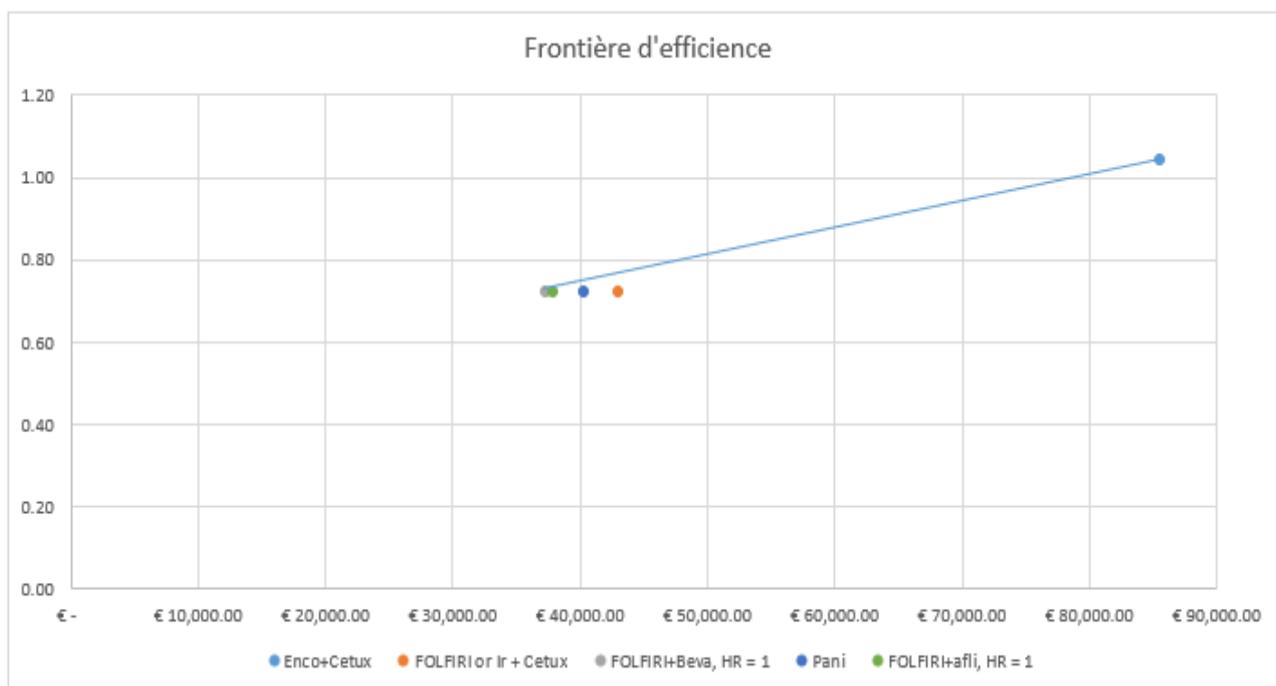
Résultat de l'analyse complémentaire exploratoire 2

L'analyse exploratoire 2 fait l'hypothèse d'une efficacité similaire entre bévacizumab + FOLFIRI, aflibercept + FOLFIRI et cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan. Concernant panitumumab, en l'absence de données, il est supposé une efficacité et tolérance similaire à cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan. Les données de tolérance sont reprises de la littérature.

Tableau 49 : Résultats de l'analyse exploratoire (approche 2)

	Coûts totaux	QALYs	AV	RDCR (QALYs)
Bévacizumab + FOLFIRI	37 344	0,72	0,85	--
Aflibercept + FOLFIRI	37 833	0,72	0,85	Dominé par la dominance généralisée
Panitumumab + FOLFIRI ou irinotécan	40 250	0,72	0,85	Dominé par la dominance généralisée
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	0,72	0,85	Dominé par la dominance généralisée
encorafénib + cétuximab	85 525	1,04	1,21	150 560 €/QALY ³

Figure 18 : Frontière d'efficacité de l'analyse exploratoire



4.2.4. Analyses complémentaires complètes

Seuls les résultats sont présentés, sans les analyses de sensibilité associées.

Résultats de l'analyse complémentaire 1

³ L'industriel a indiqué dans son rapport technique un montant de 101 017€/QALY, il s'agit d'une erreur de calcul. Le ratio exacte et recalculé par le SEESP est de 150 560€/QALY

L'analyse complémentaire n°1 utilise pour la SG l'application d'un HR et non l'extrapolation de courbes individuelles (comme en analyse principale).

Tableau 50. Résultats de l'analyse complémentaire n°1

	Coûts totaux	QALYs	RDCR (QALYs)
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	42 989	0,72	/
BRAFTOVI + kétuximab	90 841	1,24	92 371 €/QALY

Résultats de l'analyse complémentaire 2

L'analyse complémentaire n°2 repose sur les données de mai 2020, avec un horizon temporel de 7 ans. Cette extraction sur les données les plus matures n'était pas pré-spécifiée au protocole. Ces données permettent seulement de renforcer la validation des extrapolations de la survie globale choisies.

Tableau 51. Résultats de l'analyse complémentaire n°2

	Coûts totaux	QALYs	RDCR (QALYs)
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	43 857	0,75	/
BRAFTOVI + kétuximab	92 931	1,30	88 492 €/QALY

4.3. Discussion et conclusion

4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel

Les résultats de l'analyse principale présentent un RDCR de 132 631 € /QALY et de 116 160 €/AV pour la stratégie encorafénib + kétuximab versus kétuximab + FOLFIRI ou irinotécan.

L'analyse principale ne repose pas sur les données de SG les plus matures (réduction possible du RDCR de 33%, soit 88 492 €/QALY). Cependant, il s'agit d'une extraction non spécifiée au protocole et permettant seulement de renforcer la validation des extrapolations de la survie globale. L'incertitude associée à ces analyses peut être qualifiée de limitée et les analyses de sensibilité menées ont permis de documenter le niveau d'incertitude associé aux résultats de l'efficacité d'encorafénib dans le CCRm BRAF muté.

La principale limite qui a été identifiée dans cette analyse d'efficacité était liée aux comparateurs retenus. En effet, cette analyse se limite à une comparaison directe de la stratégie encorafénib + kétuximab versus kétuximab + FOLFIRI ou irinotécan issu des résultats de l'essai BEACON. Cette comparaison a pour avantage de reposer sur une comparaison robuste. L'incertitude associée à cette limite est étudiée avec la réalisation d'une analyse exploratoire intégrant bévacizumab + FOLFIRI, et panitumumab + FOLFIRI ou irinotécan.

Il n'existe pas d'étude médico-économique française réalisée sur cette population permettant de confronter les résultats obtenus. En élargissant la recherche à la population CCRm, aucune étude récente française n'a été retrouvée.

4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

L'absence de comparaison robuste vs. bévacizumab représente une limite majeure de l'étude, dans la mesure où l'analyse exploratoire indique que ce comparateur pourrait être situé sur la frontière d'efficacité, conduisant à une révision du RDCR de d'encorafénib + cétuximab.

Au-delà de cette limite forte, de nombreuses incertitudes sont associées au résultat, liées aux données fragiles de qualité de vie recueillies dans l'essai clinique, et à l'absence de résultats de l'essai clinique stratifiés selon le comparateur et la ligne de traitement.

Bien que l'industriel ait opté pour certains choix favorables concernant notamment l'estimation des ressources consommées et la valorisation des coûts, des choix conservateurs ont été retenus concernant la méthode d'estimation de la survie. Les analyses de sensibilité sont incomplètes pour analyser l'incertitude associée au résultat de façon approfondie.

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

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, si la structure du modèle, les données d'efficacité et les coûts pris en compte sont les mêmes, les stratégies comparées diffèrent. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

5.1.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de cette analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières annuelles sur le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction de BRAFTOVI (encorafénib) associé à cé-tuximab dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique, (CCRm), porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.

Analyse HAS

L'objectif de l'analyse proposée est conforme à l'objectif attendu dans le contexte de la demande.

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

Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est la prise en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Un horizon temporel de 5 ans est utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire.

Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est celle de l'AMM.

L'incidence du cancer colorectal a été estimée à 43 336 nouveaux cas en France en 2018.

D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (JM, 2020), les stades métastatiques sont observés dans 40 à 60 % des cas de CCR. En prenant une moyenne de 50%, l'estimation du nombre total de patients présentant un CCR métastatique (CCRm) serait d'environ 22 000 patients.

L'incidence des mutations du gène BRAF est estimée à 11% selon l'INCa. Le nombre de patients avec un CCRm BRAF muté serait donc en France de l'ordre de 2 400 patients.

D'après les données d'une étude rétrospective multicentrique française (La Fouchardière) menée chez 287 patients atteints d'un CCRm BRAF mutés, 89,2 % des patients recevaient une chimiothérapie de 1^{er} ligne et 61,7% d'entre eux recevaient une chimiothérapie de 2^e ligne, soit 1 300 patients.

La population cible d'encorafénib en association au cé-tuximab dans le traitement des patients adultes atteints de CCRm porteur d'une mutation BRAF V600E ayant préalablement reçu un traitement systémique peut être estimée à environ **1 300 nouveaux patients par an**.

Une projection de la population cible est effectuée sur 5 ans en prenant en compte le taux de croissance de la population française (0,1284%).

Tableau 52. Projection de la population. Source : rapport technique de l'industriel

Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Taux de croissance de la population générale	0,1284%				
Population cible incidente	1 312	1 313	1 315	1 317	1 319

Scénarios comparés

L'analyse d'impact budgétaire compare un scénario n'incluant pas l'encorafénib chez les patients atteints de CCRm porteur d'une mutation BRAF V600E ayant préalablement reçu un traitement systémique antérieur (scénario SANS encorafénib) à un scénario incluant l'encorafénib chez ces mêmes patients (scénario AVEC encorafénib).

Le choix des comparateurs de cette analyse repose sur des recommandations françaises (JM, 2020) et sur des données en vie réelle (étude rétrospective française de La Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019)).

Les comparateurs retenus pour le modèle d'impact budgétaire sont donc :

- chimiothérapie (FOLFIRI ou irinotécan ou FOLFOX) + anti-EGFR,
- chimiothérapie (FOLFIRI ou FOLFOX) + anti VEGF,
- chimiothérapie (FOLFIRI ou FOLFOX).

L'AIB prend en compte davantage de stratégies thérapeutiques que le modèle d'efficacité. En effet, il n'a pas été possible d'intégrer certaines stratégies dans le modèle d'efficacité en raison de l'impossibilité de mener des comparaisons indirectes robustes.

Il est supposé que ces stratégies ont la même efficacité et tolérance, reposant sur les données d'efficacité du bras contrôle de l'essai BEACON (cétuximab et FOLFIRI ou irinotécan).

Il est également supposé par souci de simplification, que :

- les chimiothérapies sont regroupées dans la stratégie FOLFIRI (les molécules étant intraveineuses, les coûts ne seront pas modifiés) ;
- les anti-EGFR sont composés de cetuximab uniquement (il s'agit de la stratégie la plus fréquente parmi les patients de l'étude de La Fouchardière (De la Fouchardiere C, 2019) ayant reçu FOLFIRI/FOLFOX + anti EGFR avec 62% des patients traités par cetuximab et 38% par panitumumab) ;
- les anti-VEGF sont composés de bévacizumab uniquement (stratégie la plus fréquente avec 86% des patients traités par bévacizumab et 14% par aflibercept de l'étude de La Fouchardière) (De la Fouchardiere C, 2019).

L'incertitude de ces hypothèses est explorée en faisant varier le prix du bévacizumab (-20% et +20%) et le prix du cetuximab (-20% et 20%).

Analyse HAS

La perspective utilisée est conforme aux recommandations de la HAS.

Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est acceptable.

Il est supposé que tous les comparateurs inclus dans l'AIB ont la même efficacité et tolérance, reposant sur les données du bras contrôle de l'essai BEACON (cétuximab et FOLFIRI ou irinotécan). L'industriel n'a pas réussi à démontrer une supériorité quelconque entre les anti-EGFR et anti-VEGF. En effet, une revue systématique de littérature a été conduite, et les études identifiées ont été menées sur des patients atteints de CCRm en 1^{re} ligne de traitement et/ou présentant un statut mutationnel RAS-WT. Les deux études concluant à des résultats significatifs sont contradictoires, l'une des études conclut à une supériorité du kétuximab + FOLFIRI vs bécacizumab + FOLFIRI, et la seconde à une supériorité de FOLFOX ou FOLFIRI + bécacizumab vs FOLFOX ou FOLFIRI + kétuximab.

Le regroupement des chimiothérapies (FOLFIRI et FOLFOX) dans la stratégie FOLFIRI semble justifié, les molécules étant intra-GHS, aucun impact n'est attendu sur leur coût.

Le regroupement des anti-VEGF (bécacizumab et aflibercept) dans la stratégie bécacizumab n'est pas justifié. Le coût d'acquisition mensuel de ce dernier est plus élevé que celui d'aflibercept (2 250€ vs 1 815€). Le coût d'acquisition mensuel du comparateur regroupant les anti-VEGF est donc surestimé. Ceci pourrait donc conduire à augmenter le coût d'acquisition des anti-VEGF, et à diminuer potentiellement l'impact budgétaire de l'encorafénib. Cependant l'impact est mineur, de l'ordre de 1%. Une limite persiste quant à cette analyse puisque seuls les coûts d'acquisitions sont comparés, et non le coût total de l'intervention.

Le regroupement des anti-EGFR (cétuximab et panitumumab) semble justifié, au regard des coûts d'acquisition mensuels identiques entre ces deux stratégies.

5.1.3. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Le calcul des coûts (traitements primaires et consécutifs, événements indésirables, suivi du traitement et de la pathologie) repose sur le modèle d'efficacité ; ainsi la modélisation des courbes de survie et le temps sous traitement renseignés dans le modèle d'efficacité permet de documenter la répartition des patients dans les différents états de santé.

Le modèle repose sur des cohortes incidentes successives avec des patients entrant chaque année et suivis jusqu'à leur décès ou la fin de l'horizon temporel de 5 ans.

Parts de marché

Les parts de marché [REDACTED]. Concernant encorafénib, les parts de marché prennent en compte également son accès précoce grâce à l'ATU de cohorte, au cours de l'année N-1 précédant son inscription au remboursement.

Scénario sans encorafénib

Tableau 53. Parts de marché pour le scénario sans encorafénib. Source : rapport technique de l'industriel

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
encorafénib + cétuximab	0%	0%	0%	0%	0%
Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■
Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Scénario avec encorafénib

La prise de part de marché par encorafénib est effectuée de manière homogène sur les différentes thérapies existantes avant son arrivée.

Tableau 54. Parts de marché pour le scénario avec encorafénib. Source : rapport technique de l'industriel

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
encorafénib + cétuximab	■	■	■	■	■
Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■
Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité mais dans une perspective assurance maladie obligatoire.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux :

- coûts d'acquisition des molécules,
- coûts d'administration des molécules (administrées en intraveineuse),
- coûts de suivi des traitements,
- coûts de suivi liés à la pathologie (coûts hospitaliers et ambulatoires) selon si le patient est en maladie stabilisée (pré/post progression), progresse ou est en soins de support,
- coûts de prise en charge des événements indésirables,
- coûts des traitements consécutifs (acquisition et administration).

La franchise médicale et la participation forfaitaire ne sont pas prises en compte directement dans l'estimation des coûts unitaires des ressources. Il est considéré que tous les patients atteignent les plafonds de franchise médicale et de participation forfaitaire de 50 € annuel chacun.

Analyse HAS

Les ressources consommées et les coûts sont identiques à l'analyse de l'efficacité, adaptés à la perspective de l'assurance maladie.

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

L'évolution de la population française a été prise en compte en utilisant un facteur de 0,13%.

Il est considéré qu'encorafénib atteindra l'équilibre en année ■ et prendra ■ des parts de marché.

Tableau 55. Effectifs des populations d'intérêt sur 5 ans. Source : rapport technique de l'industriel

Population d'intérêt	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Population cible		1312	1313	1315	1317	1319	6576
Scénario sans encorafénib + cétuximab							
Population rejointe	encorafénib + cétuximab	/	/	/	/	/	/
	Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■
	Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■	■
	Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■
Scénario avec encorafénib + cétuximab							
Population rejointe	encorafénib + cétuximab	■	■	■	■	■	■
	Chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■
	Cétuximab + FOLFIRI ou Irinotécan	■	■	■	■	■	■
	Bévacizumab + chimiothérapie (FOLFIRI)	■	■	■	■	■	■

Coûts totaux et désagrégés par poste

Le Tableau 54 résume les coûts annuels pour un patient moyen par poste de coût par stratégie.

Tableau 56. Résumé des coûts annuels moyens par patient par année. Source : rapport technique de l'industriel

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
encorafénib + cétuximab					
Coûts primaires	■	■	■	■	■
Coûts consécutifs	■	■	■	■	■
Coûts des soins de support	■	■	■	■	■

Coûts des événements indésirables	██████	██	██	██	██
TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
FOLFIRI					
Coûts primaires	██████	██	██	██	██
Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts des soins de support	██████	██	██	██	██
Coûts des événements indésirables	██████	██	██	██	██
TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan					
Coûts primaires	██████	██████	██	██	██
Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts des soins de support	██████	██	██	██	██
Coûts des événements indésirables	██████	██	██	██	██
TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
bévacizumab + FOLFIRI					
Coûts primaires	██████	██████	██	██	██
Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts des soins de support	██████	██	██	██	██
Coûts des événements indésirables	██████	██	██	██	██
TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████

En résumé, encorafénib + kétuximab est la stratégie associée au coût moyen par patient à 5 ans le plus élevé : ████████ €, suivi de kétuximab + FOLFIRI ou irinotécan avec ████████, puis de bévacizumab + FOLFIRI avec ████████ et enfin de FOLFIRI avec ████████

Impact budgétaire

Tableau 57. Coûts totaux et impact budgétaire pour chaque stratégie dans chaque scénario (par poste de coût). Source : rapport technique de l'industriel

		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
SCENARIO SANS encorafénib + kétuximab						
FOLFIRI	TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts primaires	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████

	Coûts des soins de support	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des événements indésirables	██████	██████	██████	██████	██████
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts primaires	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des soins de support	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des événements indésirables	██████	██████	██████	██████	██████
Bévacizumab + FOLFIRI	TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts primaires	██████	██████	██████	██████	██████ 9 €
	Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des soins de support	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des événements indésirables	3 ██████	██████	██████	██████	██████
SCENARIO AVEC encorafénib + cétuximab						
encorafénib + cétuximab	TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts primaires	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des soins de support	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des événements indésirables	██████	██████	██████	██████	██████
FOLFIRI	TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts primaires	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts consécutifs	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des soins de support	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts des événements indésirables	██████	██████	██████	██████	██████
Cétuximab + FOLFIRI	TOTAL	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts primaires	██████	██████	██████	██████	██████

ou irinotécan	Coûts consécutifs	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts des soins de support	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts des événements indésirables	████████	████████	████████	████████	████████
Bévacizumab + FOLFIRI	TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts primaires	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts consécutifs	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts des soins de support	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts des événements indésirables	████████	████████	████████	████████	████████

Tableau 58. Coûts totaux et incrémentaux par stratégie et par scénario. Source : rapport technique de l'industriel

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Scénario sans encorafénib						
encorafénib + cétuximab	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
FOLFIRI	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bévacizumab + FOLFIRI	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Scénario avec encorafénib						
encorafénib + cétuximab	████████	████████	████████	████████	████████	████████
FOLFIRI	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €
Bévacizumab + FOLFIRI	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Total	████	████	████	████	████	████
Coûts incrémentaux						
encorafénib + cétuximab	████	████	████	████	████	████
FOLFIRI	████	████	████	████	████	████
Cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	████	████	████	████	████	████
Bévacizumab + FOLFIRI	████	████	████	████	████	████
Total	████	████	████	████	████	████

Les résultats incrémentaux montrent que l'impact budgétaire associé à l'arrivée d'encorafénib sur le marché est à 5 ans de ██████████

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

Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 59. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel

Paramètre	Impact budgétaire cumulé à 5 ans		Variation	
	Borne inférieure	Borne supérieure	Borne inférieure	Borne supérieure
Valeur de référence : ██████████				
Pourcentage de patients BRAF mutés	████████	████████	-27,27%	36,36%
Pourcentage de patients métastatique	████████	████████	-20,00%	20,00%
Proportion de patients diagnostiqués et éligibles pour un traitement	████████	████████	-20,00%	20,00%
Ratio d'exposition pour cétuximab dans la stratégie encorafénib + cétuximab	████████	████████	-15,58%	15,58%
Ratio d'exposition pour encorafénib dans la stratégie encorafénib + cétuximab	████████	████████	-10,59%	10,59%
Coût d'administration (séance de chimiothérapie)	████████	████████	-4,10%	4,10%
Ressource – hospitalisation en maladie stabilisée	████████	████████	-2,44%	2,44%
Coût unitaire – hospitalisation en maladie stabilisée	████████	████████	-2,44%	2,44%

Pourcentage de patients avec un traitement consécutif suite à encorafénib + cétuximab	██████████	██████████	-1,73%	1,73%
RDI de encorafénib dans la stratégie v + cétuximab	██████████	██████████	-1,52%	1,52%
Ratio d'exposition pour cétuximab dans la stratégie cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	██████████	██████████	1,41%	-1,41%
Ratio d'exposition pour 5-FU dans la stratégie bévacizumab + FOLFIRI	██████████	██████████	1,39%	-1,39%
Pourcentage de patients avec un traitement consécutif suite à cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	██████████	██████████	1,30%	-1,30%
Coûts de prise en charge des EI de cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan	██████████	██████████	1,23%	-1,23%
Coûts de prise en charge des EI de FOLFIRI+bévacizumab	██████████	██████████	1,23%	-1,23%

Tableau 60. Diagramme de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel



Analyse de sensibilité en scénario

Tableau 61. Résumé des résultats des analyses en scénario. Source : rapport technique de l'industriel

Scénario	Description	Impact budgétaire	Variation (%)
Analyse principale		██████████	-
Parts de marché	Scénario 1A - Variation parts de marché comparateurs de ██████	██████████	-2.61%
	Scénario 1B - Variation parts de marché comparateurs de ██████	██████████	2.61%
	Scénario 1C - Parts de marché de FOLFIRI à ██████	██████████	-1.38%
Prix d'encorafénib	Scénario 2A - Variation du prix d'encorafénib de ██████	██████████	10.21%
	Scénario 2B - Variation du prix d'encorafénib de ██████	██████████	-10.21%
Prix de cétuximab	Scénario 3A - Variation du prix de cétuximab dans le bras Cetux + FOLFIRI or Ir de ██████	██████████	-1.49%
	Scénario 3B - Variation du prix de cétuximab dans le bras Cetux + FOLFIRI or Ir de ██████	██████████	1.49%
Prix de bévacizumab	Scénario 4A - Variation du prix de bévacizumab de ██████	██████████	-1.19%
	Scénario 4B - Variation du prix de bévacizumab de ██████	██████████	1.19%

Analyse HAS

L'incertitude a été correctement explorée.

Les analyses univariées ont montré que le pourcentage de patients avec mutation BRAF, le pourcentage de patients métastatiques sont les principaux déterminants du résultat.

Les analyses en scénario ont montré que le paramètre associé à la plus forte variation était le prix de l'encorafénib, puisqu'une variation de ██████ du prix génère une variation de l'impact budgétaire à +/- 10% à 5 ans.

5.3. Discussion et conclusion

L'arrivée d'encorafénib sur le marché, en association à cétuximab pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteurs d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur, augmente les dépenses de l'assurance maladie d'environ ██████ d'euros en année ██████ d'euros en année ██████ d'euros en année 3, ██████ d'euros en année ██████ d'euros en année 5.

Dans les analyses de sensibilité déterministes, le paramètre associé à la plus forte variation de l'impact budgétaire était la taille de la population cible dont les variations de +/-20% entraînaient des variations de l'impact budgétaire respectivement de +/- 20%.

Les analyses de sensibilité en scénario ont montré que le paramètre associé à la plus forte variation était le prix d'encorafénib. En effet, les analyses de scénario révèlent qu'une variation de ██████ du prix d'encorafénib génère une variation de l'impact budgétaire de +/- 10% à 5 ans (10% chaque année).

Ceci est expliqué par l'association d'encorafénib à cétuximab (encorafénib variant seul dans ces scénarios).

Les hypothèses de simplification qui ont été émises dans l'analyse principale pour les anti-EGFR et anti-VEGF sont associées à un niveau d'incertitude mineur, avec une hypothèse conservatrice retenue pour les anti-EGFR, et une hypothèse avec une influence quasiment nulle sur les résultats pour les anti-VEGF (une variation du prix des anti-VEGF de [REDACTED] modifiant le résultat d'environ 1%).

Pour intégrer les stratégies bévacizumab + FOLFIRI ou FOLFIRI, celles-ci ne pouvant pas faire l'objet d'une comparaison indirecte, des hypothèses d'équivalence ont été émises vis-à-vis de cétuximab + FOLFIRI.

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports.....	104
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	105

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 02/07/2020) ;
- Rapport technique « modèle efficience » (version 02/07/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 02/07/2020)

- Rapport technique « modèle efficience » (version actualisée du 02/07/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 16/10/2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Guide utilisateur du modèle excel (version du DATE)
- 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.

À la suite du projet d'avis validé le 15/12/2020 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 09/02/2021.

Analyse d'efficience

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

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

Tableau 1. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Horizon temporel de 10 ans en analyse principale	Horizon temporel de 5 ans en analyse principale	Q4

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 2 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 2. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Analyse intégrant le HR pour la survie globale	Q16
Analyse de sensibilité simulant un scénario modélisant la durée de traitement jusqu'à progression	Q25
Analyse de sensibilité sur un non-partage des flacons	Q29
Analyse de sensibilité testant le prix	Q34
Analyse en scénario excluant les coûts d'hospitalisation associés aux EI	Q36

CONTEXTE

1. Pouvez-vous nous indiquer le chiffre d'affaire annuel attendu dans l'indication à 2 ans ?
2. Pouvez-vous nous indiquer le coût annuel du traitement ?

OBJECTIF DE L'ÉVALUATION

3. BRAFTOVI (encorafénib) est indiqué dans le cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur, et donc en 2e ligne et plus de traitement. L'analyse de l'efficience et l'AIB se limitent au traitement des patients en 2^e ligne.

- Quelle est la proportion attendue en pratique courante de patients traités par BRAFTOVI et cétuximab par ligne de traitement, sachant que les patients en 3^e ligne de traitement représentent 35% des patients dans l'essai BEACON ?
- Pouvez-vous discuter la portée de votre analyse pour la mise en œuvre du traitement en 3^e ligne de traitement ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Horizon temporel

4. Pouvez-vous discuter la plausibilité d'une modélisation vie entière, correspondant à une durée de simulation de 10 ans, au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et des données cliniques disponibles ? Faute d'arguments robustes, il est attendu une diminution de l'horizon temporel à 5 ans en analyse principale, et une analyse en scénario à 10 ans.

Explication : vous précisez page 15 du rapport technique, dans la partie Pronostic et impact sur la morbi-mortalité : « D'après les recommandations de 2016 de l'ESMO [...] Pour les patients traités en 2^e ligne de traitement, la médiane de survie globale est au maximum de 16 mois et entre 6 et 9 mois en 3^e ligne [...] La mutation BRAF est un facteur significatif de mauvais pronostic pour les patients CCRm : la médiane de survie pour les patients atteints de CCRm BRAF muté en 1^{ère} ligne a été estimée par Tran et al à 10,4 mois... ». De plus, la répartition des patients dans les différents états de santé n'est pas renseignée pour l'année 6, 7, 8 et 9, et varie relativement peu entre les horizons de 5 ans et 10 ans.

Comparateurs

5. Pouvez-vous nous indiquer à quelle date et sur quelles données le rapport « Rapport statistique MUTANT BRAF sur la sélection des patients avec une ligne 2 commencée en 2013 ou après » a été réalisé et, le cas échéant, discuter les éventuelles évolutions connues dans la prise en charge depuis ? Pouvez-vous discuter la représentativité de la base de données utilisée au regard de la pratique en France ?
6. Le bras contrôle de l'essai BEACON est composé de 42% d'irinotécan et 58% de FOLFIRI, tous deux en association au cétuximab :
 - Sur quel(s) critère(s) le médecin s'appuie-t-il pour choisir l'un des deux traitements ?
 - Pourriez-vous documenter la répartition de ces traitements telle qu'observée en pratique courante française afin de discuter la transposabilité de ce comparateur, notamment en 2^e ligne de traitement ?
 - Pourriez-vous présenter et discuter les caractéristiques des patients traités en fonction du traitement utilisé ?
 - Pourriez-vous présenter et discuter l'efficacité et la tolérance en fonction du traitement utilisé ?
7. L'exclusion des anti-VEGF (bévacicumab et aflibercept) en raison de leurs indications dans le CCRm indépendantes du statut mutationnel et de l'impossibilité de conduire à une comparaison indirecte ne semble pas justifiée. Il est attendu une discussion de l'efficacité, de la tolérance et de l'efficience théorique ou envisageable des différents traitements, sur la base éventuellement des données disponibles indépendamment du statut mutationnel. Une discussion de la transposabilité des données collectées indépendamment du statut mutationnel aux patients présentant une mutation serait la bienvenue.

Explication : bévacizumab est retrouvé dans les recommandations et dans les données d'utilisation françaises (étude de La Fouchardière). Il s'agit d'un traitement également utilisé dans l'AIB, avec des parts de marché estimées à [REDACTED] avant l'arrivée de BRAFTOVI, une cohérence est attendue entre

l'évaluation de l'efficacité et l'analyse de l'impact budgétaire. En l'absence de données en fonction du statut mutationnel, les données cliniques collectées dans la population « globale » sont mobilisées pour instaurer les traitements des patients en pratique courante.

8. L'exclusion de panitumumab en raison de son indication et d'une probable similarité en termes d'efficacité et de tolérance avec cétuximab n'est pas justifiée. Pourriez-vous préciser l'argumentaire soutenant son exclusion dans l'analyse principale ?

Explication : l'étude fournie, permettant de conclure à des bénéfices similaires en termes de survie et de tolérance entre panitumumab et cétuximab, a été conduite chez des patients atteints de CCRm, sans prise en compte de la mutation et de la 2^e ligne de traitement. Cette étude concerne les patients atteints de CCRm de type sauvage KRAS exon 2, réfractaire à la chimiothérapie. De plus, panitumumab est retrouvé dans les recommandations et dans les données d'utilisation françaises (étude de La Fouchardière).

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

9. L'évaluation proposée ne permet pas d'inclure tous les patients ayant un CCRm porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur, puisque les patients ayant reçu en 1^{re} ligne des inhibiteurs RAF, MEK et des anti EGFR sont exclus de l'essai BEACON. Pouvez-vous discuter la portée de votre analyse dans la population de patients ayant reçu en 1^{ère} ligne des inhibiteurs RAF, MEK et des anti EGFR ?

Explication : vous indiquez qu'il s'agit de traitements non recommandés, et pourtant les anti EGFR sont recommandés en 1^{ère} ligne. Dans l'étude en pratique courante fournie par l'industriel (La Fouchardière), ces traitements représentent 15,8% des traitements en 1^{re} ligne.

10. Concernant la représentativité de la population simulée par rapport à la population qui sera traitée en France :
 - Pouvez-vous discuter davantage de cette représentativité, notamment en termes d'âge, de classification TNM et du traitement initié en 1^{re} ligne de traitement ?
 - Pouvez-vous présenter les traitements initiés en 1^e ligne de l'essai BEACON, et la répartition des patients en fonction de ce traitement antérieur dans les deux bras de traitement ?
 - Avez-vous d'autres sources de données permettant de vérifier la transposabilité de la population simulée aux patients qui seront traités en pratique courante ?
 - Pouvez-vous nous indiquer quelles caractéristiques permettraient de se rendre compte de l'état de santé général des patients ?

Explication : la transposabilité des patients de l'essai à la population en pratique courante ne semble pas assurée. En effet peu de caractéristiques sont comparables dans l'étude de la Fouchardière et l'essai BEACON.

11. Concernant les caractéristiques des patients dans les deux bras de l'essai, pouvez-vous discuter l'absence d'impact sur les résultats de facteurs présentant un déséquilibre :
 - La répartition homme/femme
 - La localisation de la tumeur primitive
 - L'ACE à l'inclusion
12. Pouvez-vous nous indiquer quelle proportion de patients de l'essai BEACON sont en rechute ou réfractaires au premier traitement reçu dans les deux bras de traitement ?

Explication : L'état de santé du patient diffère entre ces deux situations, et leurs proportions devraient autant que possible être équivalentes entre les deux bras de traitement.

13. Pourriez-vous estimer la proportion de patients ayant un score ECOG supérieur ou égale à 2 en pratique courante et discuter leur éligibilité ou non à un traitement par encorafénib ?

Explication : il s'agit d'un critère de non-inclusion dans l'essai clinique susceptible de limiter la transposabilité des résultats de l'étude d'efficacité à la pratique courante.

Structure du modèle et extrapolation

14. Pour l'état « survie post-progression », pouvez-vous présenter la définition du critère de jugement « progression » dans l'essai BEACON et son mode d'évaluation ?

Méthode d'estimation des courbes de survie

15. Pouvez-vous nous indiquer si la modélisation repose entièrement sur l'extrapolation paramétrique ou si elle intègre les données cliniques observées puis l'extrapolation paramétrique ? Dans ce dernier cas, à quelle date (après combien de cycles) démarre l'extrapolation (ou vous pouvez préciser la durée pendant laquelle le modèle repose sur des données observées et non extrapolées) ?
16. Pouvez-vous mesurer l'impact du choix de retenir le même modèle pour la SG et la SSP plutôt que de conserver l'hypothèse des risques proportionnels pour la SG et la rejeter pour la SSP en fournissant une analyse de sensibilité intégrant le recours à un HR pour la SG ? Si l'écart entre les deux méthodes est important, une analyse en scénario complète (intégrant les analyses de sensibilité) est attendue.

Intégration des données cliniques

17. Pouvez-vous discuter l'impact de l'utilisation de données cliniques à l'arrêt de l'étude vs. avec plus de recul (à l'analyse principale ou après 6 mois de suivi supplémentaire) ?
18. Pouvez-vous détailler et définir précisément les acronymes BICR et FAS ? Le cas échéant, pouvez-vous nous indiquer si d'autres résultats que ceux présentés sont disponibles (dans la population per protocole et selon une évaluation par l'investigateur) ?
19. Pouvez-vous nous indiquer quelle était la durée de suivi prévue dans l'étude clinique et le cas échéant le nombre d'observations censurées avant évènement dans chaque groupe ?

Evènements intercurrents du modèle

20. Pouvez-vous indiquer les EI observés chez moins de 2% des patients dans les deux bras de traitement comparés et discuter l'impact de leur non prise en compte ?
21. Pouvez-vous discuter l'impact de la non prise en compte des EI de grade 1-2, en particulier si certains de ceux-ci sont susceptibles d'avoir un impact sur les coûts ou la qualité de vie ?
22. Pouvez-vous justifier l'application des EI au 1er cycle de modélisation ? Votre argumentaire s'appuie sur la figure 21 (page 78) du rapport technique selon laquelle les 1ers évènements surviennent dans la première année.
 - Qu'en est-il des évènements suivants ?
 - Tenez-vous compte de la possibilité pour un patient d'expérimenter plusieurs évènements indésirables ?
 - Tenez-vous compte de la possibilité d'expérimenter plusieurs fois le même évènement indésirable ?
 - De quelle façon intégrez-vous la durée de l'évènement indésirable ?
23. Pouvez-vous nous confirmer que, si l'utilité associée aux EI ne tient pas compte d'un effet traitement (utilité indépendante du traitement reçu), les coûts tiennent compte du taux de patients ayant expérimenté un EI dans chaque groupe ?
24. Le modèle prend en compte les traitements consécutifs à l'arrêt de traitement :

- Quels sont les motifs d'arrêt de traitement ?
 - Pouvez-vous nous fournir les motifs en distinguant les deux bras de traitement ?
25. Concernant la durée de traitement :
- Pourriez-vous préciser pourquoi les courbes de durée de traitement telles qu'observées dans l'essai BEACON n'ont pas été utilisées ? Il est attendu a minima une présentation des courbes de durée de traitement telles qu'observées dans cet essai.
 - Pourriez-vous présenter en analyse de sensibilité un scénario modélisant la durée de traitement jusqu'à progression (s'il ne s'agit pas du scénario prenant en compte un RDI = 1, cf. question 39) ?
26. Concernant le RDI, dans le rapport technique, page 72, vous indiquez « Le RDI est estimé à partir du ratio entre la dose réelle cumulée (en mg) et la dose cumulée prévue (en mg), à partir de l'essai BEACON ». Le terme « prévu » fait-il référence à un traitement selon le RCP ? Sinon, pouvez-vous indiquer à quelle prévision il fait référence ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

27. Pouvez-vous :
- Expliquer l'observation de scores d'utilité identiques entre les deux bras de traitement dans l'état post-progression concernant la matrice de pondération 5L et de scores différents avec la matrice 3L ?
 - Discuter l'écart des scores entre la matrice 3L et la matrice 5L ?
28. Vous indiquez qu'il n'existe pas de données de qualité de vie françaises ou étrangères EQ-5D publiées dans le CCRm BRAF muté (page 76 du rapport technique). Pouvez-vous justifier le rejet de valeurs d'utilité établies à partir de données collectées chez des patients au même stade de la maladie indépendamment du statut mutationnel, si celles-ci sont disponibles ? Le cas échéant, une discussion des valeurs obtenues dans l'essai BEACON au regard de ces données externes, ou une analyse de sensibilité les intégrant le cas échéant, est attendue.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

29. Vous faites l'hypothèse que les flacons sont partagés (page 82 du rapport technique). Pouvez-vous détailler pourquoi il s'agit d'une hypothèse conservatrice ou, le cas échéant, simuler dans une analyse de sensibilité un non-partage des flacons ?
30. Il est considéré que 90% des patients bénéficient d'un transport sanitaire pour l'administration des traitements injectables et les hospitalisations, selon des experts. Pouvez-vous discuter cette hypothèse au regard de données de la littérature sur les transports liés aux chimiothérapies et aux hospitalisations, dans d'autres indications le cas échéant ?
31. Concernant le tableau 25 du rapport technique, pouvez-vous justifier que les examens spécialisés seront faits au cours du suivi (par exemple pour le suivi ophtalmologique, cardiologique) et peuvent donc être valorisés à un coût nul dans ce tableau ?
32. La valorisation de la prise en charge ambulatoire des patients atteints de CCRm BRAF muté repose sur avis d'experts, avez-vous d'autres sources plus robustes permettant de documenter ces coûts de suivi ? Le cas échéant, les données recueillies et utilisées peuvent-elles être discutées au regard de données relatives aux patients atteints de CCRm sans précision du statut mutationnel si celles-ci sont disponibles ?
33. Pouvez-vous expliquer pourquoi le coût ambulatoire diminue avec l'évolution de la maladie ?
34. Pouvez-vous discuter la probabilité que tous les EI pris en compte à partir de l'essai BEACON soient susceptibles de donner lieu à une hospitalisation selon les pratiques françaises (et donc la transposabilité des coûts d'hospitalisation des EI à la pratique courante) ?

35. Pouvez-vous nous indiquer quelle durée d'EI est prise en compte ?
36. Pouvez-vous discuter le risque de double-compte des EI avec la prise en charge hospitalière décrite dans le paragraphe 6.8.7.1, et le cas échéant, réaliser une analyse en scénario excluant les coûts associés aux EI ?
37. Pouvez-vous isoler les coûts de transport dans le tableau 48 page 109 du rapport technique ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

38. Concernant l'analyse de sensibilité testant le prix de BRAFTOVI :
 - Pouvez-vous présenter un graphique et l'équation permettant de mettre en relation le prix de BRAFTOVI et le RDCR ?
 - Pouvez-vous effectuer une analyse déterministe sur le prix de BRAFTOVI en testant trois prix inférieurs au prix fixé en analyse principale ?

Explication : Il s'agit de recommandations du guide méthodologique : « Dans le cadre des dossiers faisant l'objet d'un avis de la CEESP relatif aux produits de santé, une analyse déterministe sur le prix de l'intervention évaluée est conduite en testant au minimum trois prix inférieurs au prix retenu en analyse principale. Les résultats présentés pour chaque niveau de prix sont accompagnés d'une analyse de sensibilité probabiliste. La courbe reliant ces niveaux de prix et les RDCR associés est représentée sur un graphique et l'équation reliant le prix et le RDCR est présentée ».

39. Concernant le ratio d'exposition, l'analyse en scénario intégrant un ratio de 1 correspond-il à l'hypothèse d'un traitement pendant toute la durée passée dans l'état sans progression ?
40. Une analyse en scénario testant l'administration toutes les deux semaines du traitement cétuximab est effectuée pour le bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan. Cette analyse est incomplète, puisque cette posologie n'est pas appliquée pour le bras expérimental (encorafénib + cétuximab). Pouvez-vous justifier ce choix ou, le cas échéant, fournir une analyse testant la posologie recommandée pour les deux bras de traitement ?

PRESENTATION DES RESULTATS

41. Pouvez-vous nous indiquer les résultats de l'évaluation (répartition des patients dans les états, score d'utilité moyen et coûts notamment) avant toute extrapolation (à la fin de l'essai clinique) ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel).....	34
Figure 2. Courbes de logarithme de risque cumulé des courbes de SG (gauche) et SSP (droite) dans les bras « encorafénib + cétuximab » et « contrôle » de l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.	36
Figure 3. Extrapolation de la SG des patients traités par encorafénib + cétuximab - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.	40
Figure 4. Extrapolation de la SG des patients traités par cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.	41
Figure 5. Extrapolation de la SSP des patients traités par encorafénib + cétuximab - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 6. Extrapolation de la SSP des patients traités par cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan - essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 7. Données de KM d'apparition des 1ers événements indésirables de grade 3 et plus dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.....	46
Figure 8. Fonctions paramétriques pour la DdT du bras encorafénib + cétuximab. Source : rapport technique de l'industriel	47
Figure 9. Fonctions paramétriques pour la DdT du bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan. Source : rapport technique du modèle	47
Figure 11 Design de l'étude PMSI. Source : rapport technique de l'industriel.....	54
Figure 12. Validation du modèle d'extrapolation retenu pour la SG. Source : rapport technique de l'industriel.....	72
Figure 13. Répartition des postes de coûts par stratégie. Source : rapport technique de l'industriel	74
Figure 14. Diagramme de tornado. Source : rapport technique de l'industriel	77
Figure 15. Repère coût résultats de l'ASP de l'analyse probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.....	78
Figure 16. Courbe d'acceptabilité de l'analyse probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.....	79
Figure 17. RDCR (€/QALY) en fonction du prix d'encorafénib de l'analyse principale	79
Figure 18 : Frontière d'efficience de l'analyse exploratoire.....	87
Figure 19 : Frontière d'efficience de l'analyse exploratoire.....	88

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....	8
Tableau 3. Contexte administratif relatif à l'indication	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Choix structurants de l'analyse principale	25
Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude BEACON. Source : note d'intérêt thérapeutique	29
Tableau 7. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai BEACON et dans l'étude française de la Fouchardière. Source : rapport technique de l'industriel.....	32
Tableau 8 Répartition des patients selon le bras contrôle (source : réponses à l'échange technique).....	38
Tableau 9. Résultats de l'essai clinique BEACON sur la survie globale (population FAS), à août 2019. Source : SEESP.....	39
Tableau 10. Résultats de l'essai clinique BEACON sur la survie sans progression (population FAS), à août 2019. Source : SEESP.....	40
Tableau 11. Critères statistiques obtenus pour la SG. Source : rapport technique de l'industriel	41
Tableau 12. Critères statistiques obtenus pour la SSP. Source : rapport technique de l'industriel	43
Tableau 13. Liste des EI de grade 3 ou 4 (seuil de 2%). Source : rapport technique de l'industriel ...	45
Tableau 14. Taux de RDI et ratio d'exposition par stratégie et par molécule. Source : rapport technique de l'industriel	46
Tableau 15. Critères statistiques pour la durée de traitement. Source : rapport technique du modèle.....	47
Tableau 16. Motifs d'arrêt de traitement. Source : rapport technique de l'industriel.....	48
Tableau 17. Résultats en mois de vie par état ou sous traitement. Source : rapport technique de l'industriel.....	48
Tableau 18. Traitements consécutifs (≥5%) du bras encorafénib + cétuximab dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel	49
Tableau 19. Traitements consécutifs (≥5%) du bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan dans l'essai BEACON.....	49
Tableau 20. Résumé de l'observance l'EQ-5D-5L en fonction de la période et du traitement. Source : rapport technique de l'industriel	50
Tableau 21. Utilités valorisées à partir de l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.....	52
Tableau 22. Coûts d'acquisition des traitements étudiés. Source : rapport technique de l'industriel	55
Tableau 23. Posologie des traitements étudiés. Source : rapport technique de l'industriel.....	55
Tableau 24. Indicateurs de fiabilité pour les séjours de chimiothérapie (étude PMSI). Source : rapport technique de l'industriel	56

Tableau 25. Coût moyen d'une séance de chimiothérapie. Source : rapport technique de l'industriel.....	56
Tableau 26. Description du suivi des traitements. Source : rapport technique de l'industriel.....	56
Tableau 27. Coûts mensuels de suivi de chaque molécule. Source : rapport technique de l'industriel.....	58
Tableau 28. Détail de la valorisation des consultations médicale. Source : rapport technique de l'industriel.....	59
Tableau 29. Coûts des examens biologiques. Source : rapport technique de l'industriel.....	59
Tableau 30. Coûts des actes techniques sélectionnés. Source : rapport technique de l'industriel.....	60
Tableau 31. Description et valorisation de la prise en charge d'une maladie stabilisée (pré/post progression). Source : rapport technique de l'industriel.....	60
Tableau 32. Description et valorisation de la prise charge à la progression. Source : rapport technique de l'industriel	62
Tableau 33. Description et valorisation de la prise charge d'une maladie non stabilisée (soins de support). Source : rapport technique de l'industriel	63
Tableau 34. Indicateurs de fiabilité pour les séjours (étude PMSI). Source : rapport technique de l'industriel.....	65
Tableau 35. Coût moyen total par mois par patient de chaque type d'hospitalisation. Source : rapport technique de l'industriel	66
Tableau 36. Coût moyen pour la prise en charge des évènements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel	66
Tableau 37. Traitements consécutifs ($\geq 5\%$) du bras encorafénib + cétuximab dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel	68
Tableau 38. Traitements consécutifs ($\geq 5\%$) du bras cétuximab + FOLFIRI ou irinotécan dans l'essai BEACON. Source : rapport technique de l'industriel.....	68
Tableau 39. Coûts d'acquisition des traitements consécutifs. Source : rapport technique de l'industriel.....	69
Tableau 40. Posologie des traitements consécutifs. Source : rapport technique de l'industriel	70
Tableau 41. Résultats de l'analyse principale. Source : rapport technique de l'industriel	73
Tableau 42. Coûts par poste pour chaque intervention comparée. Source : rapport technique de l'industriel.....	73
Tableau 43. Résultats en années de vie gagnées et en QALY. Source : rapport technique de l'industriel.....	75
Tableau 44. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel.....	75
Tableau 45. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel.....	76
Tableau 46. Paramètres inclus dans les analyses en scénario. Source : rapport technique de l'industriel.....	79
Tableau 47 : Résultats des analyses alternatifs	83

Tableau 48 : Résultats de l'analyse exploratoire (approche 1).....	87
Tableau 49 : Résultats de l'analyse exploratoire (approche 2).....	88
Tableau 50. Résultats de l'analyse complémentaire n°1	89
Tableau 51. Résultats de l'analyse complémentaire n°2.....	89
Tableau 52. Projection de la population. Source : rapport technique de l'industriel	92
Tableau 53. Parts de marché pour le scénario sans encorafénib. Source : rapport technique de l'industriel.....	94
Tableau 54. Parts de marché pour le scénario avec encorafénib. Source : rapport technique de l'industriel.....	94
Tableau 55. Effectifs des populations d'intérêt sur 5 ans. Source : rapport technique de l'industriel	95
Tableau 56. Résumé des coûts annuels moyens par patient par année. Source : rapport technique de l'industriel.....	95
Tableau 57. Coûts totaux et impact budgétaire pour chaque stratégie dans chaque scénario (par poste de coût). Source : rapport technique de l'industriel.....	96
Tableau 58. Coûts totaux et incrémentaux par stratégie et par scénario. Source : rapport technique de l'industriel.....	98
Tableau 59. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel.....	99
Tableau 60. Diagramme de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel	100
Tableau 61. Résumé des résultats des analyses en scénario. Source : rapport technique de l'industriel.....	101

Références bibliographiques

- Bennouna J, H. S. (2019). Continuation of Bévacizumab vs Cétuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 5:83-90 .
- Chouaid C, L. D.-B. (2017). Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. . *Clinicoecon Outcomes Res*, 9:443-449. .
- De la Fouchardiere C, C. R. (2019). Characteristics of BRAFV600E Mutant, Deficient Mismatch Repair/Proficient Mismatch Repair, Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Series of 287 Patients. . *Oncologist* .
- Heinemann V, v. W. (2014). FOLFIRI plus Cétuximab versus FOLFIRI plus Bévacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. . *Lancet Oncol*, 15:1065-1075.
- JM, P. (2020). Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer colorectal métastatique. Disponible sur https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-04-cancer-colorectal-metastatique_2020-03-05-vf.
- Nunes L, A. K. (2020). Molecular characterization of a large unselected cohort of metastatic colorectal cancers in relation to primary tumor location, rare metastatic sites and prognosis. *Acta Oncol*.
- Travers A, J. A. (2020). Real-World Treatment and Outcomes of Metastatic Colorectal Cancer Patients With a Poor or Very Poor Performance Status. . *Clinical Colorectal Cancer* .

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-résultat
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AIC	Akaike's Information Criterion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BIC	Bayesian Information Criterion
BSC	Meilleurs soins de support
CA	Chiffre d'affaires
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CCRm	Cancer colorectal métastatique
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
EI	Evènement indésirable
ENC	Echelle nationale des coûts
ESMO	European Society for Medical Oncology
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxe
INCa	Institut national du cancer
KM	Kaplan-Meier
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
ORR	Taux de réponse objective
PMSI	Programme médicalisé des systèmes d'information
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RDI	Intensité de la dose relative
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SSE	Survie sans évènement
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TTC Toutes taxes comprises

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

