



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab)

Cancer bronchique non à petites cellules (1^{ère} ligne)

MSD France

Date de validation par la CEESP : 16 mai 2017

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1	Contexte de l'étude	5
1.2	Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	5
1.2.1	Analyse de l'objectif	5
1.2.2	Analyse coût-résultat	5
1.2.3	Analyse d'impact budgétaire	6
1.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience	6
1.4	Conclusion de la CEESP SUR l'impact budgétaire	8
1.5	Données complémentaires	9
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1	Objet de la demande	11
3.2	Produit et indication concernés par la demande	11
	Indication	11
	Essais cliniques de phase III en cours	12
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	13
3.4	Historique du remboursement	13
	Population cible	13
4.	Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique	15
5.	Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude	23
6.	Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	25
6.1	Documents support de l'analyse critique	25
6.2	Objectif de l'étude médico-économique proposée	25
6.3	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	26
6.3.1	L'analyse économique et le choix du critère de résultat	26
6.3.2	La perspective	26
6.3.3	L'horizon temporel et l'actualisation	27
6.3.4	La population d'analyse	27
6.3.5	Les stratégies comparées	27
6.4	La modélisation	30
6.4.1	La population simulée	30
6.4.2	La structure du modèle	32
6.4.3	Prise en compte de la dimension temporelle	34
6.4.4	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	35
6.4.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	42
6.4.6	Processus de validation	43
6.5	Mesure et valorisation des états de santé	45
6.5.1	Méthode et données	45
6.5.2	Résultats de santé	47
6.6	Mesure et valorisation des coûts	49
6.6.1	Coûts pris en compte	49
6.6.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts	50
6.6.3	Résultats de l'analyse de coût	54
6.7	Résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel	55
6.7.1	Résultats principaux de l'évaluation par sous-population	55

6.7.2	Analyse de l'incertitude.....	56
6.7.3	Discussion par l'industriel des résultats.....	65
6.8	Analyse et conclusion de la HAS	66
7.	Annexe 5 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	69
7.1	Objectif de l'analyse proposée	69
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	69
7.2.1	Perspective et horizon temporel	69
7.2.2	Population d'analyse et population cible	70
7.2.3	Scénarii comparés.....	71
7.2.4	Méthode et hypothèses	72
7.2.5	Parts de marché	73
7.2.6	Populations rejointes simulées par le modèle	76
7.3	Mesure et valorisation des coûts.....	77
7.4	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	79
7.5	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	81
8.	Annexe 6 – Analyse critique de la méta-analyse en réseau.....	83
8.1	Revue systématique de la littérature.....	83
8.2	Extraction des données	83
8.3	Constitution du réseau.....	84
8.4	Exploration des sources d'hétérogénéité et d'incohérence	85
8.5	Méthode et analyse	87
8.5.1	Approche fondée sur des HR constants.....	87
8.5.2	Approche fondée sur des HR dépendant du temps	87
8.5.3	Sélection du modèle retenu pour l'analyse de référence	88
8.6	Résultats de la méta-analyse sur la SG et la SSP chez les patients non épidermoïdes	89
8.6.1	Résultats par l'approche fondée sur les HR constants (patients non épidermoïde).....	89
8.6.2	Résultats par l'approche fondée sur les HR dépendant du temps	90
8.6.1	Analyses de sensibilité	91
9.	Annexe 7 – Echange avec l'industriel	92
	Bibliographie	99

1. Avis de la CEESP

1.1 Contexte de l'étude

L'évaluation, présentée par le laboratoire MSD France, soutient une demande d'extension de KEYTRUDA® (pembrolizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50\%$ sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK.

L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II).

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

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse de l'objectif

L'objectif de l'analyse médico-économique, tel que défini par l'industriel dans le dossier qu'il a déposé, est de « *documenter l'efficience de pembrolizumab en première ligne, par rapport aux stratégies thérapeutiques incluant le pembrolizumab en seconde ligne, dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC métastatique (stade IV) et exprimant fortement le PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$) et non porteur d'une mutation de l'EGFR ou d'une translocation de l'ALK* ».

La définition d'un objectif en termes de séquences de traitement correspond à ce qui est attendu par la HAS. Cependant, la seule comparaison des séquences « pembrolizumab puis chimiothérapie » versus « chimiothérapie puis pembrolizumab » ne permet pas de répondre correctement à la question de l'efficience de pembrolizumab, dans la mesure où elle ne prend pas en compte le caractère récent et évolutif de l'introduction des anti-PD1 dans la stratégie de prise en charge du CBNPC.

Lors de l'échange technique, la HAS a souhaité que l'objectif de l'évaluation soit redéfini afin de documenter l'efficience de l'introduction de pembrolizumab dans la stratégie de prise en charge du CBNPC métastatique (stade IV) et exprimant fortement le PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$). Cela implique d'inclure dans l'analyse d'efficience une option thérapeutique sans anti-PD1 « chimiothérapie puis chimiothérapie ». La frontière d'efficience, résultant d'une telle analyse, aurait permis d'évaluer l'effet de l'introduction séquentielle de pembrolizumab (en 2^{ème} puis en 1^{ère} ligne) en termes d'efficience dans la prise en charge du CBNPC.

Les informations complémentaires apportées permettant de comparer la stratégie intégrant pembrolizumab en 1^{ère} ligne à la prise en charge sans anti-PD1 sont insuffisantes. L'absence de l'analyse complète de la frontière d'efficience soulève une réserve importante.

1.2.2 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique relative au pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève quatre réserves méthodologiques importantes.

La première réserve importante porte sur l'inadaptation du modèle adopté pour évaluer des stratégies de prise en charge décrites comme la séquence de plusieurs lignes de traitement, alors même que le traitement reçu après progression a un impact déterminant sur le résultat de l'évaluation de l'efficience.

Le choix de ce modèle a induit différents choix méthodologiques pour évaluer les coûts, l'efficacité et les utilités, en post-progression. Trois de ces choix soulèvent chacun une réserve méthodologique importante et sont favorables à l'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne. Ainsi, les trois réserves importantes portent sur :

- La non prise en considération des événements indésirables associés aux traitements de 2^{nde} ligne ;
- l'impossibilité de disposer, pour les comparateurs non inclus dans l'essai clinique Keynote 024, de données d'efficacité comparables aux données d'efficacité disponibles pour les bras de l'essai Keynote 024 en termes de traitement reçus post-progression ;
- l'incohérence des calculs de coûts post-progression (coûts de traitements de 2^{nde} ligne et des soins palliatifs).

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 10) et dans le tableau de synthèse de l'analyse critique (page 15).

1.2.3 Analyse d'impact budgétaire

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève des critiques sur la modélisation des lignes de traitement et sur l'insuffisance de l'analyse de l'incertitude.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

Impact de l'introduction du pembrolizumab en 1^{ère} ligne sur l'évaluation de l'efficience du pembrolizumab dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC métastatique et exprimant fortement le PD-L1.

L'absence d'une analyse intégrant simultanément toutes les options thérapeutiques, y compris l'option sans anti-PD1, ne permet pas d'évaluer l'efficience de l'introduction du pembrolizumab dans la stratégie de prise en charge du CBNPC chez les patients exprimant fortement PD-L1. L'évaluation permet uniquement de comparer des séquences de traitements incluant toutes du pembrolizumab.

Dès lors, plusieurs éléments sont importants à prendre en compte pour analyser les résultats présentés par l'industriel.

En premier lieu, l'introduction du pembrolizumab en 1^{ère} ligne rend caduque l'évaluation réalisée antérieurement, à l'occasion de l'introduction de pembrolizumab en 2^{nde} ligne, puisque cela introduit une nouvelle option thérapeutique dans la stratégie de prise en charge. La conséquence de l'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne est donc que les conditions de l'efficience qui prévalaient lors de la négociation du prix de pembrolizumab en 2^{nde} ligne ne sont plus vérifiées.

En second lieu, en raison de la mise à disposition de pembrolizumab dès la 1^{ère} ligne, rien ne garantit que l'option thérapeutique « chimiothérapie puis pembrolizumab » soit sur la frontière d'efficience. Si tel n'était pas le cas, elle ne peut être utilisée comme référence pour estimer le RDCR de l'option thérapeutique « pembrolizumab puis chimiothérapie ». Sous cette hypothèse, le RDCR de l'option « pembrolizumab puis chimiothérapie » serait estimé à 132 178 €/QALY (+37%) versus l'option « chimiothérapie puis chimiothérapie ».

Des demandes d'extensions d'indications sont à venir pour pembrolizumab

A ce jour, le pembrolizumab dispose de deux AMM chez les patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique et chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur exprime PD-L1 ($\geq 1\%$), après au moins une chimiothérapie. Il est inscrit au remboursement dans l'indication du mélanome avancé ou métastatique depuis janvier 2017.

Les populations cibles concernées sont relativement peu importantes (cf. tableau 1 ci-dessous).

La population cible dans le CBNPC en 1^{ère} ligne est estimée à 5730 patients incidents par an par l'industriel.

A la date de la rédaction de cet avis, 24 essais cliniques de phase III sponsorisés par MSD sont enregistrés pour le pembrolizumab sur clinical.trial.gov, portant sur le cancer du poumon et dix autres localisations tumorales. Ces essais laissent présager, pour la classe des anti-PD-1, une population cible très largement supérieure dans les prochaines années.

Résultats de l'évaluation

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel, le pembrolizumab en 1^{ère} ligne est associé, chez les patients exprimant fortement PD-L1 (PD-L1 $\geq$ 50%), à un RDCR de 101 023 €/QALY chez les patients ayant un CBNPC épidermoïde et 96 172 €/QALY chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde, par rapport à une stratégie comprenant une chimiothérapie en 1^{ère} ligne et le pembrolizumab en 2^{nde} ligne.

Considérant l'incertitude statistique associée aux données d'efficacité, de coût et d'utilité, introduites dans le modèle, la probabilité que le pembrolizumab soit efficace est de 80% pour une disposition à payer d'environ 215 000 €/QALY chez les patients ayant un CBNPC épidermoïde et 170 000€/QALY chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde. Cette incertitude globale peut être considérée comme majeure sur cette base. Plus précisément, il est à noter que c'est principalement l'extrapolation des données de survie qui génère cette incertitude.

La variation des paramètres permettant d'extrapoler les effets traitements à long terme, se traduit par une fourchette du RDCR allant de 19 181 €/QALY jusqu'à être dominé chez les patients ayant un CBNPC épidermoïde, et comprise entre 70 779€/QALY et 408 732 €/QALY chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde.

Outre le manque de fiabilité généré par la variabilité statistique des données entrées dans le modèle, une incertitude structurelle est associée aux choix de modélisation ayant conduit aux réserves importantes. Il est noté que cette incertitude structurelle questionne la validité du RDCR estimé et qu'elle est favorable à l'introduction du pembrolizumab en 1^{ère} ligne. La CEESP considère à ce titre que la valeur du RDCR rapportée par l'industriel est vraisemblablement sous-estimée.

Bien que l'industriel ait pu fournir une estimation des RDCR par sous-population, la CEESP considère que les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience du pembrolizumab en 1^{ère} ligne dans la prise en charge du CBNPC ne sont pas remplis, et ce notamment en raison de l'incertitude extrême générée par les données disponibles sur la survie.

Considérant l'état actuel des connaissances, la CEESP conclut que l'efficience du pembrolizumab en 1^{ère} ligne dans le CBNPC n'est pas démontrée. L'absence de données robustes ne permet pas, à ce jour, d'évaluer le bénéfice comparatif du pembrolizumab par rapport à ses comparateurs avec une marge acceptable d'incertitude.

Au vu des analyses qui ont pu être réalisées par l'industriel sur la base des données disponibles, la CEESP considère que les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience du pembrolizumab en 1^{ère} ligne dans la prise en charge du CBNPC chez les patients exprimant fortement PD-L1 ne sont pas remplis.

Par ailleurs, la CEESP souligne que l'introduction du pembrolizumab en 1^{ère} ligne rend caduque la précédente évaluation réalisée pour le pembrolizumab en 2^{nde}

ligne. Les conditions de l'efficience qui prévalaient lors de la négociation du prix du produit sur la base de la précédente évaluation ne sont plus vérifiées.

1.4 Conclusion de la CEESP sur l'impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'introduction du pembrolizumab en 1^{ère} ligne est estimé à [REDACTED] € sur 3 ans par rapport à une situation où les anti-PD1 sont disponibles seulement en 2^{nde} ligne. Ce résultat traduit uniquement le coût du transfert de prescription des anti-PD1 de la 2^{nde} ligne à la 1^{ère} ligne chez les patients exprimant fortement PD-L1, avec une population cible incidente 3 fois supérieure à la population cible incidente de l'indication précédente de 2^{nde} ligne.

Si on considère maintenant le coût total d'acquisition des anti-PD1 en 1^{ère} et 2^{nde} lignes dans le CBNPC, cela représente un montant de [REDACTED] € sur 3 ans (patients non mutés EGFR et ALK uniquement) selon les estimations de l'industriel, répartis entre [REDACTED] € pour pembrolizumab en 1^{ère} ligne chez les patients PD-L1 ≥50%, [REDACTED] € pour les anti-PD1 en 2^{nde} ligne chez les patients PD-L1 ≥50% et [REDACTED] € pour les anti-PD1 en 2^{nde} ligne chez les patients 1%≤PD-L1<50%.

Le tableau ci-dessous reprend les données de chiffre d'affaires annuel, de dépense moyenne annuelle et d'impact budgétaire, produites par l'industriel dans les différents dossiers soumis à la CEESP dans le cadre des demandes d'inscription et d'extension d'inscription du pembrolizumab sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.

Tableau 1 : Données économiques produites par l'industriel pour 3 indications

	Prix TTC (/mg)	Population cible	Parts de marché (année 2)	Impact budgétaire* (année 2)	Dépense moyenne annuelle	CA TTC (année 2)
Mélanome avancé	[REDACTED]	2 687 - 3 121	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CBNPC L2**	[REDACTED]	6 864	[REDACTED] %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CBNPC L1	[REDACTED]	5 730	[REDACTED] %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* L'impact budgétaire annuel de l'introduction de pembrolizumab en 2^{nde} ligne est estimé pour l'année 2 versus une situation sans immunothérapie. L'impact budgétaire annuel de l'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne est estimé pour l'année 2 versus une situation où les immunothérapies sont disponibles en 2^{nde} ligne.

** Chiffres correspondant à la situation où pembrolizumab était uniquement disponible en seconde ligne de traitement.

La CEESP conclut que les estimations apportées par l'industriel sont acceptables, mais qu'elles peuvent être sous-estimées si les durées de traitement post-progression par anti-PD1 sont surestimées dans la situation de référence.

Considérant une population annuelle incidente de 5 730 patients non mutés EGFR et ALK et exprimant PD-L1 ≥50% dans le CBNPC, l'impact budgétaire de l'introduction du pembrolizumab en 1^{ère} ligne est estimé à [REDACTED] euros TTC à la deuxième année de commercialisation, par rapport à une prise en charge par immunothérapie en 2^{nde} ligne.

L'impact budgétaire de l'introduction des anti-PD1 en 1^{ère} ligne est de [REDACTED] € TTC sur 3 ans.

La CEESP souhaite alerter sur ce montant, au regard de la taille de la population concernée (moins de 6 000 patients par an), de l'immaturité des données de survie globale disponibles, et de l'absence d'efficience démontrée.

1.5 Données complémentaires

Les données finales de survie globale de l'essai KEYNOTE 024 sont prévues courant 2017. Il est attendu que l'industriel adresse ces données à la CEESP, avec une analyse sur la population totale et par sous-population. Il est attendu que l'industriel prenne clairement position sur l'apport de ces données, en termes de réduction de l'incertitude sur les données de survie.

Il est attendu que l'industriel produise des données en vie réelle permettant de valider les durées de traitement par immunothérapie en 1^{ère} et 2^{ème} ligne et la rémanence de l'effet traitement après arrêt de pembrolizumab.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- 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 2 : Synthèse des réserves

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
L'objectif de démontrer l'efficacité de l'introduction de pembrolizumab en 1 ^{ère} ligne versus l'ensemble des stratégies incluant pembrolizumab en 2 ^{nde} ligne, mais sans prendre en compte une situation sans anti-PD1, apporte un éclairage limité au problème de décision associé à l'arrivée des anti-PD1 en oncologie.		+	
Modélisation			
Structure du modèle non adaptée à la prise en compte des différentes lignes de traitement		+	
Absence de prise en compte des événements indésirables de 2 ^{nde} ligne		+	
Extrapolation d'un effet traitement après arrêt du traitement	-		
Mesure de l'effet traitement			
Keynote 024 : effectifs réduits et données immatures sur la survie globale Méta-analyse : Données non comparables avec les données de l'essai Keynote 024 (population non épidermoïde)		+	
Mesure et valorisation de la qualité de vie			
Evaluation incertaine de l'utilité post-progression	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Incohérences dans l'estimation des coûts post-progression		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Erreurs dans l'estimation des RDCR des analyses de sensibilité (population non épidermoïde)	-		

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

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire MSD France, s'inscrit dans le contexte d'une demande d'extension d'inscription de KEYTRUDA® (pembrolizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS≥50%), sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

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

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à ■■■■ euros après deux années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

KEYTRUDA® (pembrolizumab) est une immunothérapie spécifique, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé.

En se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T activés, le pembrolizumab bloque la liaison avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de rétablir la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T.

► Indication

KEYTRUDA® (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS≥50%) sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

L'industriel présente les données ci-dessous afin de décrire la pathologie.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont la forme histologique la plus fréquente de cancer bronchique (85% à 90% des cas). Environ 85% des patients atteints de CBNPC ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK. Selon les données de l'étude EPICLIN, la plupart des patients sont diagnostiqués à un stade avancé : 11.6% au stade IIIA, 18.7% au stade IIIB, 48.6% au stade IV (Carrato, Vergnenègre, Thomas, & McBride, 2014).

Le cancer du poumon est associé à un mauvais pronostic, malgré l'amélioration observée depuis 15 ans, avec une survie nette standardisée sur l'âge estimée à 5 ans de 17% (10% à 10 ans). Le pronostic est plus défavorable chez les patients diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (3,7% de survie relative à 5 ans pour le stade métastatique, données américaines).

► Stratégie thérapeutique

L'industriel décrit la prise en charge en première ligne du CBNPC à partir des recommandations de l'INCa 2015 (INCa, 2015), du référentiel ARISTOT Auvergne-Rhône-Alpes 2016 (Souquet, Toffard, & Girard, 2016) et des recommandations européennes ESMO (Novelo, Barlesi, & Califano, 2016).

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou d'ALK, chez les patients sans comorbidités majeures et avec un indice de performance ECOG de 0 à 2, le traitement de référence en première ligne est une chimiothérapie (4 à 6 cycles) associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à

l'une des molécules suivantes : gemcitabine, taxanes (docétaxel ou paclitaxel), vinorelbine ou pemetrexed (uniquement chez les patients avec un carcinome non épidermoïde).

Les dernières recommandations européennes spécifie la prise en charge du CBNPC métastatique (stade IV) sans mutation EGFR ou translocation ALK selon l'âge et le statut fonctionnel (ECOG).

Figure 1 : traitement de première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde (Novelo, Barlesi, & Califano, 2016)

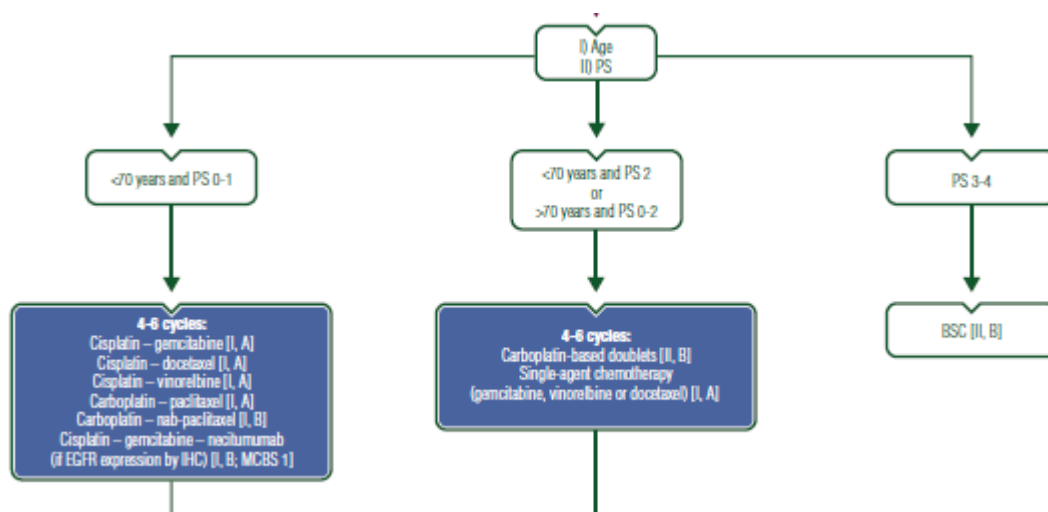
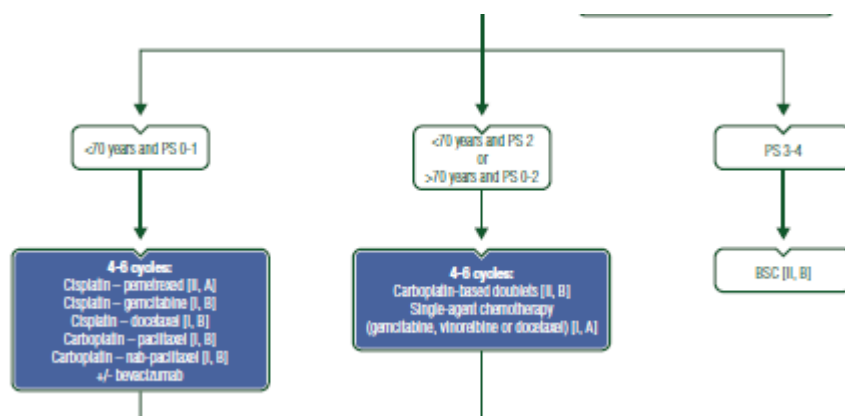


Figure 2 : traitement de première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (Novelo, Barlesi, & Califano, 2016)



► Place dans la stratégie thérapeutique

Pembrolizumab en monothérapie est un médicament de première intention pour les patients atteints d'un CBNPC métastatique dont les cellules tumorales ne présentent pas de mutation d'EGFR ou d'ALK et expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS ≥ 50%).

Essais cliniques de phase III en cours

En septembre 2016, 24 essais de phase III sponsorisés par MSD sont enregistrés dans la base clinicaltrials.

Dans le CBNPC, 4 essais recrutent des patients naïfs de traitement : Keynote 024 (PD-L1 strong expression, stage IV), Keynote 407 (épidermoïde, stage IV), Keynote 042 (PD-L1, stage III ou IV), keynote 189 (stage IV).

Dans le CBNPC, l'essai Keynote 091 porte sur les patients après résection.

Les 10 autres pathologies faisant l'objet d'un essai de phase III sont : le cancer du sein triple négatif (Keynote 355, Keynote 119), le myélome multiple (en rechute ou réfractaire Keynote 183 ; en première ligne Keynote 185), le carcinome de l'épithélium urinaire (Keynote 361, Keynote 045), le mélanome (Keynote 252, MASTERKEY-265, Keynote 054, Keynote 006), le lymphome de Hodgkin (Keynote 024), l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastroœsophagienne (Keynote 062, Keynote 181, Keynote 061), le carcinome squameux de la tête et du cou (Keynote 048, Keynote 040), le carcinome hépatocellulaire (Keynote 240), le carcinome des cellules rénales (Keynote 426), le carcinome colorectal (Keynote 177).

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Pas de désignation de médicament orphelin

Pas d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte identifiée dans le CBNPC.

Juillet 2015 : autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique.

Juillet 2016 : autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, après au moins une chimiothérapie.

Décembre 2016 : autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale TPS $\geq$ 50%, sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit d'une demande d'extension.

Le pembrolizumab, poudre pour solution à diluer pour perfusion, existe dans 1 conditionnement (flacon de 50mg).

Le laboratoire revendique un prix de ████████ € PPTTC, qui correspond au tarif de responsabilité négocié conventionnellement avec le CEPS pour l'indication mélanome métastatique.

Selon l'industriel, la dépense moyenne par patient est estimée à ████████ € PPTTC pour un patient recevant █████ cycles de traitement.

Population cible

La population cible du pembrolizumab dans l'indication est définie, par l'industriel, comme l'ensemble des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique exprimant le ligand PD-L1 à partir de 50% et ne présentant pas de mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK, naïfs de traitement pour le CBNPC.

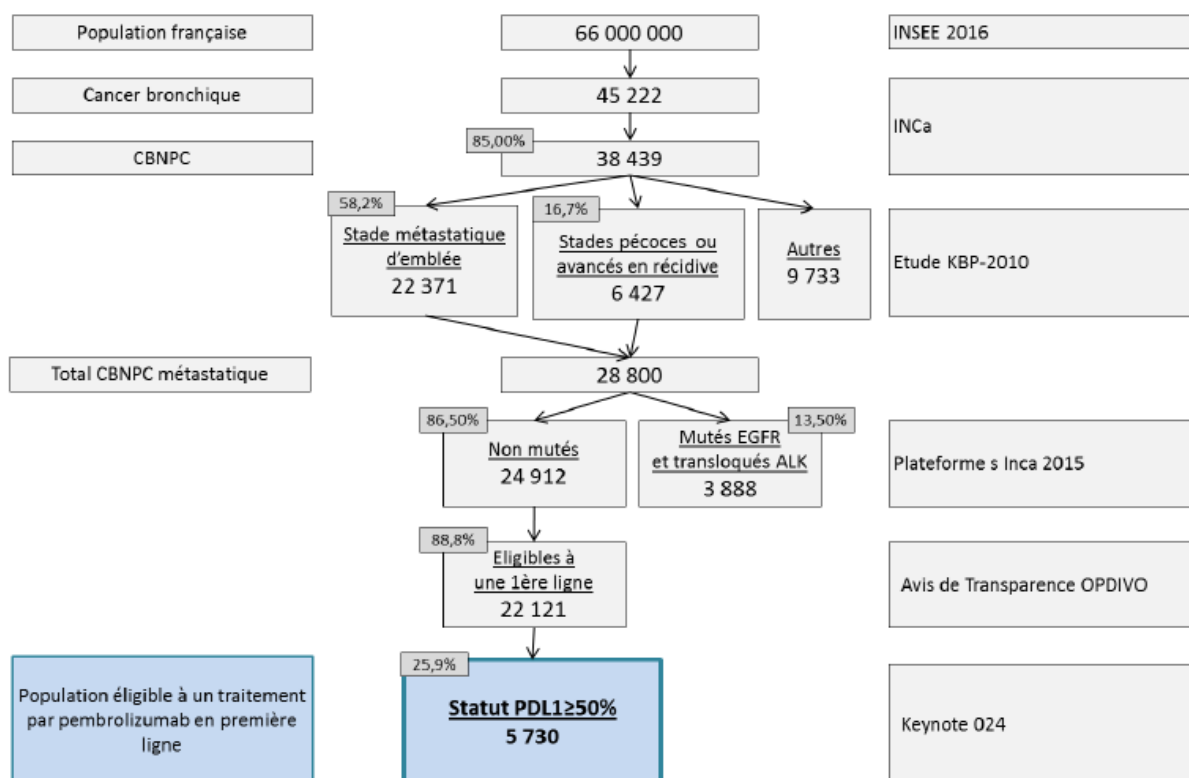
L'industriel estime que 38 439 nouveaux cas de CBNPC par an sont diagnostiqués, dont 58,2% à un stade métastatique (stade IV) soit 22 371 patients. A ces patients s'ajoutent les patients naïfs de traitement, ayant rechutés après une radiothérapie ou une chirurgie (28 800 patients).

Sont exclus les patients ayant une mutation tumorale (13,5%, soit 3 888 patients) et seuls 88,8% des patients reçoivent une première ligne de traitement.

L'industriel référence l'essai KEYNOTE 024 (n=1934 patients identifiés CBNPC métastatique) pour estimer la proportion de patients PD-L1 $\geq$ 50% (n=500 ; 25.9%).

L'industriel estime la population cible du pembrolizumab dans l'indication concernée à environ 5 730 patients.

Figure 3 : Estimation par l'industriel de la population cible (source : Rapport technique, version de décembre 2016)



4. Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique

Contexte : demande d'extension d'indication en première ligne de traitement chez les patients atteints de cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC) métastatique, dont les tumeurs expriment fortement PD-L1 (TPS $\geq$ 50%). L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Evaluer l'efficience de pembrolizumab en 1^{ère} ligne, par rapport aux stratégies thérapeutiques incluant le pembrolizumab en 2^{ème} ligne, dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC métastatique, exprimant fortement le PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) Justification : au moment de l'arrivée de pembrolizumab en 1^{ère} ligne, le traitement sera une chimiothérapie suivie par un anti-PD1. Cf. AMM dans le CBNPC après chimiothérapie : 07/2015 (nivolumab, épidermoïde), 04/2016 (nivolumab, non épidermoïde), 12/2016 (pembrolizumab, tout type histologique).	L'objectif est clairement défini et le choix d'évaluer les stratégies sur deux lignes de traitement est pertinent. Compte tenu de la concomitance relative des indications de 1^{ère} ligne et de 2^{nde} ligne, et de la relative nouveauté des anti-PD1, l'objectif aurait dû être défini de façon plus large de façon à inclure un bras comparateur sans anti-PD1 même si une disparition de cette stratégie est anticipée à court terme. L'industriel n'a pas répondu à cet objectif, mais a apporté des informations permettant de comparer la stratégie intégrant pembrolizumab en 1^{ère} ligne à la prise en charge sans anti-PD1 (cf. scénario 10b de l'analyse de sensibilité).	Importante
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
Autres critères documentés : temps passé dans les états sans progression et post progression, durée du traitement et HR ponctuels simulés par le modèle		
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : à durée déterminée	L'horizon temporel cohérent avec l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte.	Pas de réserve
Actualisation 4% (0% à 6% en AS)	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment fortement le PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) en 1 ^{ère} ligne de traitement. Exclusion des patients présentant une mutation tumorale de l'EGFR ou de l'ALK.	Le choix de ne pas présenter de résultat sur la population d'analyse totale est justifié au regard des comparateurs différents selon le type histologique.	Pas de réserve
Sous-populations d'analyse : Deux sous-populations distinctes selon le type épidermoïde ou non épidermoïde.	Le choix des sous-populations est conforme.	

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Options comparées Intervention : pembrolizumab en L1 puis chimiothérapie en L2 (bras de l'essai Keynote 024 autorisant le cross over si échec de la 1^{ère} Ligne) Comparateurs (sous-population épidermoïde) : chimiothérapies à base de sels de platine sans pemetrexed (bras de l'essai Keynote 024 incluant sels de platine + paclitaxel ou sels de platine + gemcitabine). Pas de maintenance par gemcitabine. Comparateurs (sous-population non épidermoïde) : 5 chimiothérapies à base de sels de platine - sans pemetrexed, - avec pemetrexed (maintenance par pemetrexed : 34,8%) - avec pemetrexed et bevacizumab (pas de maintenance) - avec gemcitabine et bevacizumab (maintenance par pemetrexed : 48,8%) - avec paclitaxel et bevacizumab (pas de maintenance).	Méthode de sélection des comparateurs clairement présentée. Chaque choix est justifié (pertinence clinique, disponibilité des données). Sous-population épidermoïde : comparateur conforme. L'association des différentes chimiothérapies possibles en un seul comparateur est justifiée et acceptable. L'exclusion de la maintenance par gemcitabine (absence de données comparatives et faible utilisation) est acceptable Sous-population non épidermoïde : comparateurs conformes. Hypothèses sur la maintenance acceptables.	Pas de réserve
Modélisation		
Population simulée : cohorte ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai KEYNOTE 024 (n=305) dont 12 patients français. Sous population épidermoïde : 18% (n=56) des patients de l'essai KEYNOTE 024 Analyse de la représentativité des patients à la population de l'indication française par rapport à l'étude KBP 2010 et PREDICT	La population simulée présente un meilleur état de santé (score ECOG≤1) et moins de patients n'ayant jamais fumé. L'impact sur la transposabilité des résultats en vie réelle est inconnu.	Pas de réserve
Modèle : modèle semi-markovien de type aire sous la courbe Etats du modèle : 3 états (avant progression, après progression, décès) La progression est définie en accord avec les critères RECIST 1.1, conformément à la définition utilisée dans l'essai clinique Keynote 024.	Modèle courant en oncologie, fondé sur la progression de la maladie, mais inadapté à l'objectif car il ne modélise pas correctement la prise en charge (passage de la 1^{ère} ligne à la 2^{nde} ligne puis aux soins palliatifs). Cette simplification est susceptible de générer une forte incertitude compte tenu l'importance attendue de la seconde ligne de traitement que ce soit en terme de coût ou d'efficacité dans ce dossier. La structure adoptée conduit à modéliser le traitement post-progression comme un événement intercurrent, au même titre que les EI.	Réserve importante

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Evènements intercurrents <i>Effets indésirables en première ligne :</i> EI de grade 3 ou 4, imputables au traitement de 1^{ère} ligne, avec une fréquence $\geq 1\%$. Hypothèses : - Imputation des coûts et désutilités des EI à l'entrée du modèle (hors diabète type 1). La désutilité moyenne d'un EI, estimée à partir de l'essai Keynote 024, est appliquée sur une durée de [REDACTED] jours. - Imputation des coûts et désutilités du diabète type 1 sur toute la durée de la simulation. <i>Traitement post progression</i> L'efficacité du traitement post-progression est prise en compte dans les données issues de l'essai Keynote 024 (données non corrigées du cross-over). Les coûts post-progression sont imputés à la progression du patient (coûts des traitements L2 et coûts des traitements palliatifs). Aucun EI imputables au traitement de 2^{nde} ligne n'est appliqué <i>Arrêt de traitement :</i> - Pembrolizumab : jusqu'à progression ou durée maximale de 2 ans (RCP) - Bevacizumab : jusqu'à progression - Chimiothérapies : 6 cycles maximum - Pemetrexed : maintenance jusqu'à progression	La modélisation des traitements post-progression comme des événements intercurrents n'est pas correcte et nécessite de faire des hypothèses sources d'imprécisions ou d'erreurs. Absence de prise en compte des EI en 2^{nde} ligne. <u>Impact attendu</u> : sous-estimation des désutilités et des coûts post-progression dans le bras pembrolizumab La durée maximale de traitement est cohérente avec le RCP européen, mais son application doit être vérifiée en pratique réelle (fort impact sur le RDCR de pembrolizumab). Dans l'essai keynote 024, le motif de l'arrêt de traitement par pembrolizumab n'était pas renseigné pour près de 50% des patients.	Réserve importante

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10 ans Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle Méthodes d'extrapolation <i>Pembrolizumab et comparateurs sans bevacizumab (Keynote 024 suivi médian 11,2 mois)</i> - Les données observées après 9 semaines pour la SSP et 22 et 15 semaines pour la SG (pour pembrolizumab et le bras comparateur respectivement), suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi. Avant ces dates, les données observées sont introduites dans le modèle (courbes de Kaplan-Meier). - Après 2 ans (longs répondeurs) : effet traitement de pembrolizumab maintenu sur toute la durée de simulation. <i>Comparateurs avec bevacizumab :</i> - Application d'un HR constant dans le temps versus pembrolizumab (cf. méta-analyse).	Méthode bien décrite. L'hypothèse d'un effet de pembrolizumab maintenu à 100% chez les longs répondeurs après l'arrêt du traitement à 2 ans ne repose sur aucun argument. <u>Impact attendu</u> : si l'effet traitement après arrêt est réduit de 20%, le RDCR augmente de 15%. Si l'effet traitement après arrêt est nul, le RDCR augmente de 190%.	Réserve mineure

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Méthode d'estimation des courbes de survie <u>Sources de données :</u> - Pembrolizumab et chimiothérapies par sels de platine et avec pemetrexed pour non épidermoïde : essai clinique Keynote 024 - Autres comparateurs pour non épidermoïde : méta-analyse en réseau <u>Construction des courbes de survie (pembrolizumab et chimiothérapie sans bevacizumab)</u> La première partie des courbes SSP et SG est modélisée directement à partir des courbes de kaplan-Meier issues de l'essai KEYNOTE 024. La seconde partie est dérivée de l'ajustement des données par une fonction paramétrique. 1) Les fonctions paramétriques retenues pour ajuster les données issues de Keynote 024 sont définies sur la population totale de l'essai Keynote 024 (effectifs trop faibles par sous-population). Les paramètres des fonctions paramétriques sont ajustés sur l'histologie. - SSP : modèle paramétrique de Weibull pour pembrolizumab et exponentiel pour le bras chimiothérapie - SG : modèle paramétrique exponentiel pour les 2 bras 2) Les courbes de survie par sous-population sont construites en appliquant les fonctions paramétriques ci-dessus ajustées sur le statut histologique. Appréciation visuelle de la cohérence des courbes obtenues pour chaque sous-population et correction si nécessaire. - Population Epidermoïde (correction car incohérence). SSP : modèle gamma généralisée pour pembrolizumab et exponentiel pour le bras chimiothérapie. SG modèle exponentiel pour les deux bras. - Population non épidermoïde (pas d'incohérence) : application des modèles identifiés sur la population totale. <u>Construction des courbes de survie (chimiothérapie avec bevacizumab)</u> Application des HR issus de la méta-analyse aux courbes de survies de pembrolizumab.	Les données (Keynote 024) - Faibles effectifs (N=56 dans la population épidermoïde et N=249 dans la population non-épidermoïde) - Données sur la SG immatures Les données (méta-analyse) - Réseau de faible qualité - Aucune étude disponible avec pembrolizumab en L2 (données non comparables avec celles issues de l'essai Keynote 024) <u>Impact attendu</u> : sous-estimation de l'efficacité des comparateurs (hors essai Keynote 024). <u>Méthode d'estimation des courbes de survie</u> Le choix d'un modèle en deux morceaux est justifié. A noter (protocole de l'essai keynote 024) : la progression radiologique est évaluée toutes les 9 semaines ou sur critères cliniques avant. Les courbes de Kaplan-Meier avant 9 semaines ne reposent pas sur la même définition de la progression que les modèles paramétriques. L'estimation des paramètres ajustés sur l'histologie repose sur des effectifs insuffisants, en particulier pour la sous-population épidermoïde. En conséquence : - Les intervalles de confiances sur les paramètres des fonctions retenues sont très larges, ce qui génère une très forte incertitude du RDCR (cf. analyses de sensibilité). - Les courbes de survie construites pour la sous-population épidermoïde ne peuvent être considérées comme robustes. L'analyse de l'efficience qui en découle ne peut être interprétée qu'à titre exploratoire.	Réserve importante
Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents <i>Effets indésirables de 1ère ligne</i> La fréquence des EI $\geq 1\%$ est estimée à partir des essais cliniques disponibles	L'hypothèse de prendre les EI dont la fréquence est $\geq 1\%$ est standard, mais elle conduisait pour le bras pembrolizumab à une fréquence simulée de 18,1% contre 33,1% dans l'essai. L'application d'une pondération sur les fréquences des	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
(Keynote 024, Patel 2013, Reck 2009). Suite à l'échange technique : pondération de chaque EI par un coefficient estimé à partir de keynote 024, afin d'avoir une fréquence totale simulée d'EI de grade 3 et 4 égale à la fréquence observée dans l'essai (1,8 pour pembrolizumab et 1,21 pour les comparateurs, excepté pour chimio + gemcitabine + bevacizumab pas de coefficient). <i>Traitement post-progression</i> Les fréquences de patients recevant un traitement de 2^{nde} ligne correspondent aux fréquences des essais cliniques. Dans l'essai Keynote 024, environ 60% des patients ayant progressé ont reçu un traitement de 2^{nde} ligne.	événements indésirables concoure à répondre favorablement à une demande persistante de la CEESP pour une meilleure prise en compte des EI. Le taux de patients bénéficiant d'une 2^{nde} ligne de traitement est un élément d'incertitude important dans l'analyse de la transposabilité des résultats. Ce pourcentage devra être confirmé par des données de vie réelle.	
Validation <i>Validation interne</i> - Vérification de la concordance entre les données d'entrées dans le modèle et les données des sources mentionnées. - Vérification des formules <i>Validation externe</i> - Validation des courbes de survie totales peu probante (manque de données externes : Keynote 001 ; étude Flatiron). - Comparaison des HR ponctuels du modèle avec ceux de l'essai Keynote 024 : relativement proches - % de patients en SG et SSP de 6 mois à 24 mois dans le modèle par rapport à ce qui a été observé dans des essais cliniques comparables : forte variabilité des % dans les essais, mais les valeurs simulées dans le modèle ne semblent pas déraisonnables. - Confrontation des résultats économiques avec ceux publiés dans la littérature : pas de source externe identifiée.	<u>Données observationnelles</u> limitées, indiquant une absence de sous-estimation de la survie globale dans le bras chimiothérapie du modèle. <u>Comparaison des médianes SSP (simulées vs Keynote024)</u> - Sous-population épidermoïde : médianes simulées dans les deux bras inférieures à la médiane observée dans l'essai. - Sous-population non épidermoïde : médiane simulée supérieure à celle de l'essai pour le bras pembrolizumab et inférieure pour le bras chimiothérapie. <u>Comparaison avec les essais incluant des chimiothérapies.</u> Les médianes SSP et SG simulées (avec ou sans pemetrexed) correspondent aux médianes les plus faibles observées dans les essais. Or, on pourrait s'attendre à ce que les résultats simulés sur une stratégie incluant pembrolizumab en L2 soient supérieurs.	Pas de réserve
Valorisation de l'utilité Source données : essai Keynote 024 (EQ5D 3L, valorisation avec la matrice française). Taux de réponse globalement élevé (plus de 80%) Hypothèse : Les scores d'utilité sont indépendants du traitement reçu et du type histologique (estimation sur la population totale de l'essai) - Estimation des utilités moyennes par état : utilité avant progression sans EI, utilité sans progression avec EI et utilité post-progression. - Estimation de la désutilité moyenne en cas de survenue d'un EI correspondant à la différence entre l'utilité moyenne des patients sans EI et l'utilité	La méthode d'estimation est claire et bien décrite ; les sources sont clairement identifiées. Les scores issus de l'essai sont supérieurs aux scores rapportés dans l'étude de Chouaid (+0,09 pour la SSP, supérieur au seuil de différence clinique défini au RU pour le cancer). Impact modéré (cf. analyse de sensibilité). Utilité post-progression : repose sur peu de questionnaires.	Réserve mineure

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
moyenne des patients avec EI.	Une visite de recueil prévue peu de temps après la progression. Aucun recueil de l'utilité n'était prévu après un cross over. Méthode retenue pour l'estimation de la désutilité associée aux événements indésirables : – évite une estimation par type d'événements, fondée sur différentes sources, ayant des méthodologies hétérogènes ; – permet de pallier aux problèmes posés par la taille de l'échantillon : estimation plus robuste. – Inconvénient : certains EI génèrent une plus forte désutilité, ce qui pourrait biaiser l'estimation si la répartition des différents EI n'est pas la même pour pembrolizumab et ses comparateurs.	
Valorisation des coûts (actualisation Euros 2017) Test d'IHC PD-L1 : tarif des examens immunohistochimiques (CCAM, 56€). Acquisition : pembrolizumab (██████ €TTC/flacon 50mg), bevacizumab (253,53€TTC/flacon 4ml), pemetrexed (1 047,55€TTC/flacon 50mg). Chimiothérapie : intra-GHS. Hypothèse d'absence de perte de reliquat. <u>Traitement de maintenance par pemetrexed</u> (cf. comparateurs pour les %). <u>Soins de support en cas de chimiothérapie</u> : antiémétique et EPO Administration par IV : GHM 28Z07Z, ENCC₂₀₁₃ + transport (Cours des comptes 2012) EI de 1^{ère} ligne : littérature ou sinon, volume sur avis d'experts et valorisation ENCC. Post-progression : Traitements de 2^{nde} ligne après pembrolizumab (épidermoïde : 1 501€ ; non épidermoïde : 13 266€) Traitements de 2^{nde} ligne après chimiothérapie (épidermoïde : ██████ € ; non épidermoïde : ██████ €) Soins palliatifs : 386€/semaine (Chouaid, 2004).	Le coût d'acquisition de pemetrexed devrait baisser de 43% au 01/07/2017 (JO du 08/02/2017) (information non disponible au moment de la soumission du dossier et fin du brevet en cours de discussion). Estimation des coûts post-progression incohérente – Méthode d'intégration des coûts de soins palliatifs insuffisamment explicitée ; – <u>Impact attendu</u> : RDCR + 5% – Durées de traitement de 2^{nde} ligne incohérentes avec les durées simulées de survie post-progression. 50% des patients épidermoïdes ayant progressé vivent plus de 277 jours alors que 60% des patients ayant progressé ont une durée de traitement par pembrolizumab de 277 jours et un traitement palliatif. Incohérence difficile à apprécier chez les non épidermoïdes avec des SPP médianes supérieures (300 à 412 jours). – <u>Impact attendu</u> : RDCR + 16% sur durée de traitement réduite de 20%.	Réserve importante

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants : taux d'actualisation (0 et 6%), HT/durée de simulation (5 ans et 20 ans), comparateur (pembrolizumab vs absence d'anti-PD1). Hypothèse et choix méthodologiques de modélisation testés en analyse de sensibilité : - Population simulée (poids et surface corporelle) - Modèles paramétriques adoptés pour ajuster et extrapoler les courbes de survie - Hypothèse de maintien de l'effet traitement de pembrolizumab après l'arrêt à 2 ans (hyp testées : réduction 20% et arrêt de l'effet traitement) - Méthode de méta-analyse (hyp testée : modèle à HR non constant) - Fréquence d'EI de 1^{ère} ligne pembrolizumab (hyp testée : fréquence doublée) Sources de données : - Efficacité pour le bras chimio+pemetrexed (source testée : méta-analyse) - Utilités (sources testées : questionnaire EORTC QLQ-C30 de l'essai, méthode délais avant décès, publication Chouaid et al.) Hypothèses sur les coûts : - Durée max du traitement des longs répondeurs (hyp testées : 6 mois et pas de durée maximale) - Durée de traitement (hyp testées : durée observée dans l'essai). - Prix du traitement évalué (■% à ■%) - Traitements de 2^{nde} ligne ((hyp testée : absence de coûts de L2) Analyse déterministe sur les paramètres : paramètres des modèles de survie, HR issus de la méta-analyse, scores d'utilité, coûts unitaires. Analyse probabiliste sur les paramètres : poids et surface corporelle moyenne (normale) ; utilité (loi beta), durée des événements (normale) ; proportion patients PDL1 (béta) ; coûts (uniforme ou log normale), coefficients d'ajustement des fonctions paramétriques (loi normale ou normale multivariée), HR (log-normale).	Présentation des analyses déterministes et probabilistes réalisées avec justification des bornes testées et des lois choisies. Interprétation des analyses réalisées très limitées. Population non épidermoïde : Erreur d'estimation des RDCR dans 5 analyses en ne prenant pas en compte la dominance généralisée. Analyses de sensibilités réalisées par le SEESP : réduction de la durée de traitement en L2, absence de coûts de soins palliatifs, réduction du prix de pemetrexed.	Réserve mineure

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

Résultats de l'analyse de référence

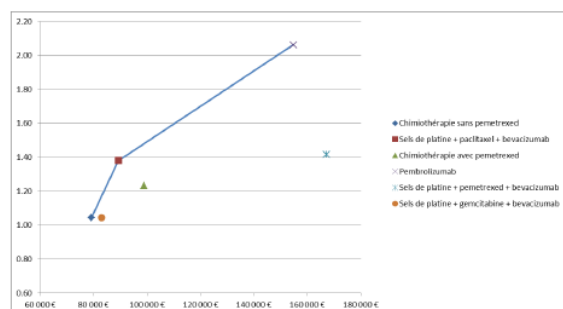
Résultats (sous-population épidermoïde)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapie	71 410	0,83	1,21		
Pembrolizumab	145 926	1,57	2,14	80 275	101 023

Résultats (sous-population non épidermoïde)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapie sans pemetrexed	79 060 €	1,04	-
Chimio avec bevacizumab+gemcitabine	82 850 €	1,04	Dominé (dom. Stricte)
Chimio avec bevacizumab+paclitaxel	89 174 €	1,38	30 165 €
Chimio avec pemetrexed	98 710 €	1,23	Dominé (dom. Stricte)
Pembrolizumab		2,06	96 172 €/QALY
Chimio avec pemetrexed+bevacizumab	167 212 €	1,42	Dominé (dom. Stricte)

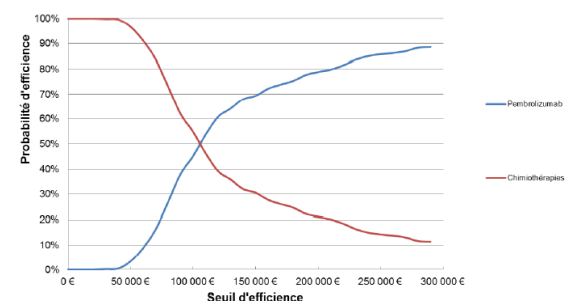
Frontière d'efficacité (sous-population non épidermoïde)



Analyse probabiliste associée

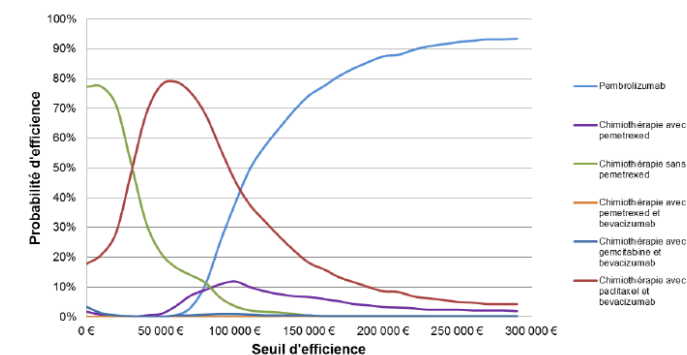
Sous-population épidermoïde : Probabilité de 80% pour pembrolizumab d'être efficace : 215 000 €/QALY

Courbe d'acceptabilité



Sous-population non épidermoïde : Probabilité de 80% pour pembrolizumab de maximiser le bénéfice net : 170 000 €/QALY

Courbe d'acceptabilité multi-options



Analyse de l'incertitude							
Paramètres sources d'incertitude statistique (population épidermoïde)					Hypothèses sources d'incertitude structurelle (population épidermoïde)		
	RDCR		min	Max		RDCR	
SG pembro (paramètre fonction exponentielle)	57 322	dominé	-43%	dominé	Effet traitement pembrolizumab nul après arrêt	109 523	+63%
SG chimio (paramètre fonction exponentielle)	79 771	528 125	-21%	+423%	Pas de durée de traitement maximale chez les longs répondeurs	162 467	+61%
SG pembro (paramètre fonction exponentielle)	70 833	200 699	-30%	+99%	Durée de simulation sur 5 ans	115 594	+14%
SSP pembro (paramètre fonction gamma).	19 181	128 585	-81%	+27%	Scores d'utilité inférieurs (Source : Chouaid, 2013)	112 543	+ 11%
SSP pembro (paramètre fonction gamma).	22 472	102 028	-78%	+1%	Effet traitement pembrolizumab réduit de 20% après arrêt	109 523	+8%
SSP pembro (paramètre fonction gamma).	37 232	100 953	-63%	0%	Réduction prix de 50% (pembrolizumab)	47 993	-50%
SG chimio (paramètre fonction exponentielle)	87 362	136 415	-13%	+35%			
U(.) en SSP sans EI	82 572	130 093	-18%	+29%			
SSP pembro (paramètre fonction gamma)	62 411	99 975	-38%	-1%			
Paramètres sources d'incertitude statistique (population non épidermoïde)					Hypothèses sources d'incertitude structurelle (population non épidermoïde)		
Coût/QALY	RDCR		min	Max		RDCR	
SG chimio+ bevacizumab + paclitaxel (HR)	70 779	408 732	-26%	+325%	Pas d'effet traitement après arrêt de pembrolizumab	278 525	+190%
U(.) en SSP, sans EI	78 921	123 073	-18%	+28%	Pas de durée max de traitement chez les longs répondeurs	252 126	+121%
SG pembro (paramètre fonction exponentielle)	87 398	130 522	-10%	+36%	Durée de simulation sur 5 ans	139 296	+45%
SSP pembro (paramètre fonction weibull).	78 146	119 265	-19%	+24%	Réduction de 20% de l'effet traitement après arrêt de pembrolizumab	110 809	+15%
SSP chimio+ bevacizumab + paclitaxel (HR)	82 279	122 088	-14%	+27%	scores d'utilité inférieurs (Source : Chouaid, 2013)	106 920	+ 11%
SSP pembro (paramètre fonction weibull).	83 519	115 094	-13%	+19%	HR non constants dans le temps (méta-analyse)	77 379	-19%
					Réduction prix de 50% (pembrolizumab)	47 993	-50%

6. Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

6.1 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 09 janvier 2017) ;
- Rapport technique « Évaluation économique de Keytruda® (pembrolizumab) en première ligne de traitement chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules exprimant fortement le PD-L1 ($\geq 50\%$) » (version décembre 2016) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version décembre 2016)

- Rapport technique « Évaluation économique de Keytruda® (pembrolizumab) en première ligne de traitement chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules exprimant fortement le PD-L1 ($\geq 50\%$) » (version actualisée du 22/03/2017) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 22 /03/2017) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 22/03/2017.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Rapport « Calcul des coûts associés aux événements indésirables pour le modèle économique de Pembrolizumab dans le CBNPC » (version du 04/05/2016) ;
- Rapport technique « Network meta-analysis of pembrolizumab for the 1st line treatment of non-small cell lung cancer patients whose tumors express PD-L1 and are sensitizing EGFR mutation and ALK translocation negative – France perspective » (version du 10/11/2016).
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Guide utilisateur du modèle excel (version du 19/12/2016)

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

6.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de l'analyse médico-économique, tel que défini par l'industriel, est de « *documenter l'efficience de pembrolizumab en première ligne, par rapport aux stratégies thérapeutiques incluant le pembrolizumab en seconde ligne, dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC métastatique (stade IV) et exprimant fortement le PD-L1 ($PD-L1 \geq 50\%$) et non porteurs d'une mutation de l'EGFR ou d'une translocation de l'ALK* » (p.12 du rapport de présentation).

Il précise que « *la prise en charge consistant davantage en des séquences de traitement plutôt qu'à des comparaisons uniques, l'analyse médico-économique a pour objectif d'évaluer l'efficience de pembrolizumab en première ligne, par rapport aux stratégies thérapeutiques incluant le pembrolizumab en deuxième ligne, dans la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) avancé exprimant fortement le PD-L1 (taux d'expression tumorale du $PD-L1 \geq 50\%$), non porteurs de mutations de l'EGFR ou de la translocation de l'ALK* » (p.30 du rapport technique, version actualisée).

Analyse HAS

L'objectif de l'évaluation est défini sur une stratégie de prise en charge intégrant la première et la seconde ligne, ce qui est tout à fait pertinent. En effet, l'efficience du choix retenu en première ligne est fortement dépendante du traitement initié en seconde ligne.

Lors de l'échange technique, la HAS a souhaité que l'objectif soit redéfini afin que l'efficience ne soit pas uniquement évaluée par rapport aux stratégies thérapeutiques incluant le pembrolizumab en seconde ligne.

Sans méconnaître la place des anti-PD1 dans la prise en charge actuelle et future du CBNPC, il était demandé que l'évaluation présente une frontière d'efficience permettant d'observer l'évolution au cours du temps de l'impact de l'intégration de pembrolizumab dans la prise en charge, que ce soit en L1 ou en L2, ce qui implique comme référence la prise en charge standard avant l'arrivée des anti-PD1.

Cette demande est justifiée par la relative nouveauté des anti-PD1 dans la prise en charge du CBNPC et par le calendrier rapproché des indications de 1^{ère} et de 2^{nde} ligne.

La mise à disposition de cette information est jugée pertinente et indispensable par la HAS pour aider à la décision dans un contexte où aucune valeur de référence n'est disponible.

L'industriel n'a pas répondu à cet objectif, mais a apporté des informations permettant de comparer la stratégie intégrant pembrolizumab en 1^{ère} ligne à la prise en charge sans anti-PD1 (cf. scénario 10b de l'analyse de sensibilité).

6.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

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

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

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

Analyse de la HAS

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

6.3.2 La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts est qualifiée de collective en référence au guide HAS. *In fine*, la perspective retenue correspond à une perspective « financeurs », considérant l'assurance maladie et les patients.

Analyse de la HAS

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 adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective « financeur » est acceptable dans le cadre de ce dossier.

6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel à durée déterminée, la durée de simulation étant de 10 ans en analyse de référence (cf. durée de simulation).

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

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent avec l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte.

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

6.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication revendiquée : patients atteints de CBNPC métastatique (stade IV), en première ligne de traitement, exprimant fortement le PD-L1 (TPS ≥50%) et sans mutation de l'EGFR ou translocation de l'ALK.

Deux sous-populations sont définies en fonction du type histologique (épidermoïde et non épidermoïde), justifiées par des options thérapeutiques pertinentes distinctes.

Analyse de la HAS

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

6.3.5 Les stratégies comparées

Sur la base des recommandations de l'INCa 2015 et du référentiel Rhône-Alpes-Auvergne 2016, l'industriel présente une synthèse des options thérapeutiques.

Deux sources ont été utilisées pour documenter leur utilisation en pratique courante : étude cancérologie 2015 (Kantar Health) et étude MSD-CBNPC.

Tableau 3 : Sélection des comparateurs dans la sous-population épidermoïde

Option thérapeutique	Données de prescription			Inclusion	Justification
	Etude Cancé- rologie 2015	Etude MSD- CBNPC	Keynote 024		
Cisplatine/carboplatine + Gemcitabine	50,5%	34,8%	81,5%	Oui	
Maintenance par Gemcitabine	NR	9,2%	-		
Carboplatine + paclitaxel	23,6%	25,8%	18,5%	Oui	
Cisplatine + docétaxel	0%	4,8%	-	Oui	
Cisplatine/carboplatine + vinorelbine	25,9%	34,6%	-	Oui	
Necitumumab				non	AMM en 2016, pas de prix publié

Les chimiothérapies à base de sels de platine sans pemetrexed (sel de platine + gemcitabine, sel de platine + vinorelbine, sel de platine + docétaxel et sel de platine + paclitaxel) ont été regroupées en un comparateur unique sur la base d'une étude démontrant leur équivalence (Brown, Pilkington, & Bagust, 2013). La SSP et la SG de ce comparateur mixte seront directement issues des données cliniques du bras comparateur de l'essai Keynote 024 incluant sels de platine + paclitaxel ou sels de platine + gemcitabine².

Dans ce bras comparateur mixte, la maintenance avec de la gemcitabine (après un traitement d'induction par un sel de platine et de la gemcitabine), ne sera pas prise en compte car elle ne peut être considérée comme équivalente aux autres stratégies. En effet, un gain sur la survie sans progression a été démontré dans plusieurs essais randomisés (allant de 0,3 mois à 1,3 mois de bénéfice selon les études) sans impact sur la survie globale. Compte tenu de la faible proportion de patients concernés par cette stratégie thérapeutique (9,2%), l'impact attendu de l'absence de ce comparateur dans l'analyse économique est supposé limité par l'industriel.

Un seul comparateur sera considéré dans la population épidermoïde : « chimiothérapie à base de sels de platine, sans pemetrexed ». Le bras contrôle de l'essai Keynote 024 dans cette sous-population est considéré représentatif de l'efficacité et de la tolérance de ces chimiothérapies.

² Les cinq options thérapeutiques possibles dans le bras contrôle sont :

- Pemetrexed +carboplatine (patients non épidermoïdes uniquement)
- Pemetrexed +cisplatine (patients non épidermoïdes uniquement)
- Gemcitabine + cisplatine
- Gemcitabine + carboplatine
- Paclitaxel + carboplatine.

Tableau 4 : Sélection des comparateurs dans la sous-population non épidermoïde

Option thérapeutique	Données de prescription			Inclusion	Justification
	Etude Cancérologie 2015	Etude MSD-CBNPC	Keynote 024		
Cisplatine/carboplatine + Pemetrexed (+/- maintenance)	42,7%	52,4% (maintenance=34,8%)	82,9% (maintenance=50%)	Oui	
Cisplatine/carboplatine + Pemetrexed + bevacizumab (+/- maintenance)	33,3%	25,0% (maintenance=48,4%)	-	Oui	
Carboplatine + paclitaxel + bevacizumab (+/- maintenance)	4,1%	5,5%	-	Oui	
Carboplatine + gemcitabine + bevacizumab (+/- maintenance)	0%	0,6%	-	Oui	
Cisplatine/carboplatine + Gemcitabine	5,2%	1,2% (maintenance=0,01%)	7,3%	Oui	
Carboplatine + paclitaxel	12,5%	11,2% (maintenance=0,01%)	9,7%	Oui	
Cisplatine + docetaxel	0%	1,4% (maintenance=0,01%)	0%	Oui	
Cisplatine/carboplatine + vinorelbine	2,1%	2,7% (maintenance=0,01%)	0%	Oui	
Nab-paclitaxel + carboplatine				non	AMM en 2015, non inscrit

Compte tenu de l'hypothèse d'équivalence des sels de platine et d'équivalence des chimiothérapies à base de sels de platines sans pemetrexed (Brown, Pilkington, & Bagust, 2013), plusieurs regroupements ont été faits. Cinq comparateurs ont été retenus dans le modèle.

Pour ces cinq comparateurs, un protocole de maintenance avec le pemetrexed est envisageable en pratique. Considérant les données disponibles sur les taux de maintenance « de switch » en pratique courante et l'absence de données dans les essais cliniques, un protocole de switch vers pemetrexed n'a pas été modélisé à la suite d'une chimiothérapie initialement sans pemetrexed.

- Les chimiothérapies à base de sels de platine associées au pemetrexed (42,7% en pratique courante), pour laquelle 34,8% des patients reçoivent un traitement de maintenance par pemetrexed.
- Les chimiothérapies à base de sels de platine associées au pemetrexed + bevacizumab (33,3% en pratique courante), pour laquelle 48,4% des patients reçoivent un traitement de maintenance par pemetrexed.
- Les chimiothérapies à base de sels de platine sans pemetrexed (19,8% au total). Pas de protocole de maintenance avec pemetrexed.
- Les chimiothérapies à base de sels de platine associées au paclitaxel et bevacizumab (4% à 6% en pratique courante). Pas de protocole de maintenance avec pemetrexed.
- Les chimiothérapies à base de sels de platine associées à la gemcitabine et bevacizumab (moins de 1% en pratique courante). Pas de protocole de maintenance avec pemetrexed.

Analyse de la HAS

La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée et chaque choix est justifié (pertinence clinique, disponibilité des données).

L'exclusion de Necitumumab dans l'analyse épidermoïde, considérant l'absence de prix publié, est conforme en analyse de référence.

L'exclusion de l'association nab-paclitaxel + carboplatine dans l'analyse non épidermoïde, considérant que l'industriel n'a pas demandé de remboursement dans cette indication, est conforme.

6.4 La modélisation**6.4.1 La population simulée***Analyse de référence*

Le modèle simule un patient, ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai clinique KEYNOTE 024. Les patients étaient atteints d'un CBNPC de stade IV, exprimant fortement le PD-L1 (TPS≥50%), sans mutation de l'EGFR ou d'ALK. Les patients sélectionnés étaient naïfs de traitement par chimiothérapie systémique, avaient une espérance de vie d'au moins 3 mois et un statut de performance ECOG de 0 ou 1.

Les patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie et/ou une radiothérapie en situation adjuvante/néoadjuvante pouvaient participer à l'étude, à la condition que le traitement ait été terminé au moins 6 mois avant le diagnostic de la maladie métastatique. Cela concerne 6% des patients dans le bras pembrolizumab et 3% dans le bras chimiothérapies.

La représentativité de la population simulée par rapport à la population française, est analysée en comparant les caractéristiques des patients inclus dans l'essai aux caractéristiques des patients :

- de l'étude française multicentrique prospective PREDICT (844 patients atteints de CBNPC au stade avancé (stades IIIB/IV) ayant reçu une première ligne de chimiothérapie) ;
- de l'étude française multicentrique rétrospective KBP 2010 (7051 patients atteints de CBNPC).

Selon l'industriel, l'âge médian, la proportion d'homme et la proportion de patients actuels ou anciens fumeurs sont raisonnablement similaires entre les sources (le poids, la surface corporelle, l'origine ethnique, le stade, les traitements et le nombre de lignes antérieures ne sont pas rapportés dans l'étude PREDICT).

En termes de traitement reçu, près de 59% des patients vivants inclus dans le bras comparateur de l'essai ont reçu pembrolizumab après leur chimiothérapie. Ce taux est proche de ce qui est observé dans une cohorte américaine (62,1%, sur des patients stade IIIB ou IV). Le taux de patients éligibles à une 2^{nde} ligne en France serait de l'ordre de 50%.

Tableau 5. Caractéristiques des patients de l'essai KEYNOTE 024 et des patients des études PREDICT et KBP-2010-CPHG

Source	KBP-2010-CPHG	PREDICT	KN024
	N=6083	N=800	N=305
Genre (n, % hommes)	75,7%	66,2%	61,3%
Age médian (années)	Moyenne : 65,5	62,8	65
Poids (kg)	Non reporté	Non reporté	70,73

Source	KBP-2010-CPHG	PREDICT	KN024
	N=6083	N=800	N=305
Surface corporelle (m²)	Non reporté	Non reporté	1,81
Statut tabagique, n (%)			
Ancien	39,9%	85,8%	70,8%
Courant	49,2%		21,3%
Jamais	10,9%	14,2%	7,9%
Score ECOG, n (%)			
0	27,3%	22,8%	35,1%
1	41,6%	57,0%	64,3%
2	31,1%	19,9%	-
3			
Inconnu / autre			
Stade			
Stade IIIB	9,5%	Non reporté	0,7%
Stade IV	58,3%		99,3%
Histologie, n (%)			
Epidermoïde	26,3%	17,3%	18,0%

Analyse de la HAS

La population simulée est correctement décrite. Les données disponibles pour juger de la représentativité de cette population par rapport à la population d'analyse sont peu importantes.

La population simulée correspond à des patients ayant un état de santé, décrit par le score ECOG, moins dégradé qu'en pratique réelle. Cela peut générer un biais, en rapportant des durées de survie supérieures.

Le statut tabagique semble également différent, avec une proportion plus faible de personnes n'ayant jamais fumé dans l'essai Keynote 024.

L'impact potentiel de ces éléments sur l'effet traitement attendu de pembrolizumab est inconnu.

Le taux de patients bénéficiant de pembrolizumab en L2 après une chimiothérapie (environ 59%) est un élément important à prendre en compte dans l'analyse de la représentativité de la population simulée, car cela aura un impact sur l'efficacité et sur les coûts estimés du bras comparateur. Les données présentées pour valider le taux observé dans l'essai sont américaines (62%). Les données françaises rapportées indiquent que seulement 50% des patients français seraient éligibles à une L2. Un taux de 42% est utilisé par l'industriel pour estimer la population cible de pembrolizumab en L2 dans l'analyse d'impact budgétaire.

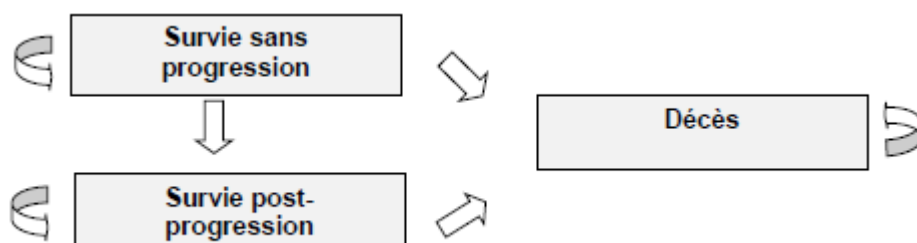
L'impact de cette incertitude sur la transposabilité du résultat estimé à la vie réelle n'est pas quantifiable.

6.4.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de cohorte de survie partitionnée (ou dit d'« aire sous la courbe »), incluant trois états de santé : « Sans progression », « Post-progression » et « Décès ».

Figure 4 : Structure du modèle



L'industriel précise que la structure du modèle ne permet pas de modéliser de manière adéquate les traitements de seconde ligne.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Les types d'événements indésirables pris en compte dans l'analyse de référence, pour la première ligne, ont été identifiés à partir des essais cliniques. Ont été pris en compte les EI de grades 3 et 4 liés au traitement avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 1% dans au moins un essai pivot.

Traitement post-progression

Les traitements post-progression pris en compte sont les traitements de 2^{nde} ligne et les soins palliatifs.

Les coûts de traitement de 2^{nde} ligne sont appliqués à l'entrée dans l'état progression et les coûts palliatifs sont appliqués après progression et jusqu'au décès.

Aucun effet indésirable n'a été pris en compte pour les traitements de 2^{nde} ligne, considérant la structure du modèle.

Arrêts de traitement

Pembrolizumab	2 ans (protocole de l'essai keynote 024). L'industriel précise : - qu'une modification du RCP européen est en cours, à la demande de l'EMA, pour définir une durée maximale de 2 ans ; - que cette modification est en vigueur aux États-Unis depuis octobre 2016.
Chimiothérapies sans pemetrexed	6 cycles maximum
Chimiothérapies avec pemetrexed	Phase d'induction : 6 cycles maximum Phase de maintenance (pemetrexed) : jusqu'à progression
Chimiothérapies avec pemetrexed et bevacizumab	Phase d'induction : 6 cycles maximum Traitement par bevacizumab : jusqu'à progression Phase de maintenance (pemetrexed) : jusqu'à progression

► Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

- a) La progression est définie en accord avec les critères RECIST 1.1, conformément à la définition utilisée dans l'essai clinique Keynote 024.
- b) Le modèle comptabilise les conséquences des événements indésirables (hors diabète de type 1) à l'entrée du modèle. La désutilité moyenne d'un EI, estimée à partir de l'essai Keynote 024, est appliquée sur une durée de 31,5 jours.
- c) Les conséquences du diabète de type 1 sont modélisées sur l'horizon temporel pour une population estimée à chaque cycle (fréquence du diabète de type 1 multipliée par la population vivante).
- d) Il n'est pas supposé de traitement de 3^{ème} ligne.
- e) Les conséquences des traitements post-progression sur la qualité de vie (2^{nde} ligne et palliatifs) sont supposées être pris en compte dans l'utilité moyenne post-progression.

Analyse de la HAS

La structure du modèle, fondée sur les états de santé et non sur les lignes de traitements, n'est pas adaptée à l'évaluation de la prise en charge sur une première et une seconde ligne.

La structure adoptée conduit à modéliser les traitements de seconde ligne comme un événement intercurrent.

Arrêts de traitement

La question du choix de la durée de traitement est centrale, avec un impact important sur le RDCR compte tenu de la part que représente le coût de traitement dans le coût total associé au produit.

L'hypothèse d'une durée de traitement jusqu'à progression radiologique n'est probablement pas adaptée à la pratique. Les données de l'essai KEYNOTE 024 montrent que 15% des patients ayant progressé selon les critères RECIST ont reçu au moins une dose de pembrolizumab après la date de progression. L'analyse de sensibilité réalisée sur les durées de traitement observées dans l'essai indique que la modélisation d'un traitement jusqu'à progression est défavorable au produit.

En revanche, si la durée de traitement chez les longs répondeurs devait être supérieure à deux ans, l'impact sur le RDCR est très important (RDCR +61% chez les épidermoïdes et +121% chez les non épidermoïdes).

Effets indésirables de 1^{ère} ligne

Comptabiliser tous les événements indésirables à l'entrée du modèle peut surestimer le nombre d'EI dans les bras qui ont une probabilité d'arrêt de traitement élevée (hypothèse que la fréquence d'EI ne dépend pas de la durée de traitement).

Traitement post-progression

L'absence de prise en compte des événements indésirables de 2^{nde} ligne introduit un biais favorable à l'introduction de pembrolizumab en 1^{ière} ligne, en minimisant les conséquences des effets indésirables subis par les patients avec une chimiothérapie de seconde ligne.

L'application de coûts de soins palliatifs dès la progression n'est pas acceptable.

6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 10 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine, permettant de considérer les différentes durées de cycle propres à chaque traitement. La correction de demi-cycle a été intégrée pour le calcul des coûts et des états de santé.

Extrapolation des données observées (suivi médian 11,2 mois au 9 mai 2016)

Pour pembrolizumab et les chimiothérapies sans bevacizumab, l'extrapolation des données de SSP et SG a été réalisée en supposant que les données observées dans l'essai KEYNOTE 024 après 9 semaines pour la SSP et 22 et 15 semaines pour la SG (pour pembrolizumab et le bras comparateur respectivement)³, suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi. Avant ces dates, les données observées sont introduites dans le modèle (courbes de Kaplan-Meier).

Chez les patients longs répondeurs sous pembrolizumab, il est fait l'hypothèse que l'extrapolation de l'efficacité du produit est maintenue après l'arrêt du traitement à deux ans (hypothèse testée en analyse de sensibilité). Cette hypothèse repose sur le suivi de 47 patients jusqu'à 11 mois (durée médiane : 3,8 mois). La réponse ou la stabilité était maintenue chez 96% des patients.

En raison du non-respect de l'hypothèse de risques proportionnels sur la population totale de l'essai, des fonctions différentes ont été testées dans chacun des deux bras pour l'ajustement et la projection de la SSP et de la SG (cf. section estimation des courbes de survie). Le résultat de cette analyse a conduit à retenir deux fonctions différentes pour la SSP et la même fonction pour la SG. Dans la sous-population non épidermoïde, cela se traduit par une efficacité relative extrapolée de pembrolizumab versus chimiothérapies sans bevacizumab qui croît dans le temps pour la SSP et qui reste stable pour la SG sur la période après essai (cf. tableau 6). Dans la sous-population épidermoïde, les HR ponctuels traduisent une efficacité relative décroissante.

Tableau 6 : HR de SSP et SG de pembrolizumab vs chimiothérapies sans bevacizumab estimés ponctuellement

	Epidermoïde		Non épidermoïde	
	SSP	SG	SSP	SG
Durée de l'essai (HR moyen)	0,35	0,70	0,55	0,56
5 ans (HR ponctuel)	0,402	0,495	0,154	0,56
10 ans (HR ponctuel)	1,420	0,495	0,123	0,56

³ Le choix d'ajuster les données à partir de 9 semaines pour la SSP correspond à la première évaluation de la progression. La courbe de Kaplan-Meier chute mécaniquement entre la semaine 8 et la semaine 9.

Pour la SG, plusieurs temps de découpage ont été analysés en sélectionnant des semaines où le nombre de patients à risque chutait fortement. Deux découpages ont été sélectionnés car ils fournissent à la fois une adéquation visuelle satisfaisante et un équilibre entre une courbe de Kaplan-Meier robuste dans le premier morceau et une quantité suffisante de données pour modéliser une loi exponentielle dans le second morceau :

- Semaine 32 pour pembrolizumab (107 patients à risque) et 38 pour le bras comparateur (69 patients à risque)
- Semaine 22 (125 patients à risque) pour pembrolizumab et 15 pour le bras comparateur (121 patients à risque).

Le découpage à 32 et 38 semaine n'a pas été retenu car les nombres de patients à risque étaient trop faibles dans les sous-groupes pour fournir une extrapolation fiable.

Pour les extrapolations reposant sur les données issues de la méta-analyse, l'extrapolation des courbes de survie est réalisée en supposant un effet traitement relatif constant dans le temps (application d'un HR constant entre les comparateurs et pembrolizumab). Cette hypothèse est fondée sur les résultats de la méta-analyse.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La disponibilité de données épidémiologiques pour la France limite la possibilité de fonder le choix d'une durée de simulation à 10 ans sur un argument d'espérance de vie attendue. Cette durée semble être la borne maximale des durées adoptées dans les modèles publiés dans cette pathologie.

Ce choix est une hypothèse favorable à pembrolizumab dans un contexte d'incertitude important sur le long terme, considérant l'absence de données matures sur la survie globale pour pembrolizumab en L1.

La durée des cycles

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Les méthodes d'extrapolation

L'extrapolation après la durée de suivi de l'essai à partir des courbes de survies ajustées sur les données issues de Keynote 024 est conforme méthodologiquement (cf. 6.4.4 pour la méthode de construction des courbes de survie).

L'extrapolation des courbes de survie sans progression conduit à un effet relatif croissant dans le temps de pembrolizumab versus chimiothérapies sans bevacizumab chez les patients non épidermoïdes et décroissant chez les patients épidermoïdes (estimations ponctuelles à 5 ans et 10 ans). Ces résultats de la simulation ne sont pas discutés par l'industriel.

L'hypothèse d'un maintien de l'efficacité de pembrolizumab après arrêt du traitement à 2 ans chez les longs répondeurs repose sur un faible nombre de patients. Selon l'analyse de sensibilité sur cette hypothèse, une réduction de 20% de l'effet traitement de pembrolizumab après arrêt du traitement se traduit par une augmentation de 15% du RDCR. Une disparition totale de l'effet traitement se traduit par une augmentation de 190% du RDCR.

6.4.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

Les proportions de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, sont estimées à partir des aires sous les courbes de survie sans progression et de survie globale issues des essais cliniques.

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

- La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale (1 – SG).

► Sources de données

KEYNOTE 024

Etude de phase III, multicentrique internationale (16 pays), randomisée en ouvert, comparative versus traitement standard (5 bithérapies incluant un sel de platine au choix de l'investigateur). Inclusion de patients adultes atteints de CBNPC métastatique avec expression tumorale PD-L1 $\geq$ 50%, ECOG $\leq$ 1 et avec une espérance de vie d'au moins 3 mois : 154 patients ont été traités par pembrolizumab, 150 patients ont été traités par une des chimiothérapies prévues au protocole.

A la date de l'analyse principale (9 mai 2016) et après un suivi médian de 11,2 mois, la durée médiane de SSP est de 10,3 mois dans le bras pembrolizumab et de 6,0 mois dans le bras traitement standard, avec une réduction du risque de progression ou de décès de 50% (HR=0,50 ; IC95% [0,37 - 0,68]). La médiane de SG n'était atteinte dans aucun des deux groupes. Une réduction du risque de décès de 40% (HR=0,60 ; IC95% [0,41 - 0,89]) a été observée.

L'analyse finale de la SG sera conduite après le report de 170 décès durant l'essai clinique (prévision actuelle fin Q4 2017).

META-ANALYSE

Une méta-analyse en réseau a été effectuée pour compléter les données issues de l'essai KEYNOTE 024 sur la population des patients non épidermoïdes pour les comparateurs sels de platine sans pemetrexed et la trithérapie sels de platine + pemetrexed + bevacizumab.

Pour que le réseau soit faisable, il est fait l'hypothèse que les chimiothérapies à base de sels de platine sans pemetrexed ont une efficacité comparable (associations avec cisplatine ou carboplatine, associations avec gemcitabine ou paclitaxel). Cette hypothèse a été testée dans le cadre d'une méta-analyse complémentaire. Les résultats soutiennent l'équivalence des associations avec gemcitabine ou paclitaxel pour la survie globale, avec une différence relative sur la survie sans progression. La méta-analyse confirme en revanche la supériorité des associations avec pemetrexed, notamment avec la cisplatine.

La méta-analyse principale repose sur une revue systématique de littérature, qui a permis de sélectionner 10 essais pour l'analyse principale (cf. annexe pour plus de détails).

Le réseau intègre 8 comparateurs.

L'approche retenue est une méta-analyse en réseau à effets fixes, chez les patients non épidermoïdes.

Deux types de modèles ont été testés : modèle supposant des HRs constants dans le temps pour toutes les interventions et modèles supposant des HRs dépendant du temps. Les résultats n'étant ni clairement en faveur d'une approche par HR constants, ni clairement en faveur d'une approche par HR non constants, les deux approches sont envisageables pour le modèle médico-économique. Compte-tenu des éléments suivants, les HR constants issus de la méta-analyse ont été sélectionnés pour l'analyse de référence :

- Privilégier la même approche pour la SG et la SSP. Or l'approche par HR constants correspond parfaitement pour l'estimation de la SG, qui est le critère ayant le plus d'impact sur les résultats.
- Simplicité de l'approche par HR constants qui ne nécessite pas d'hypothèses pour extrapoler les HR avec des lois de distributions.
- Le non-respect de l'hypothèse des risques proportionnels dans la méta-analyse n'indique pas nécessairement que l'utilisation des HR constants mènera à des résultats inappropriés car ils peuvent être considérés comme des HR moyens sur la période.

- L'approche par HR constants est plus conservatrice : dans l'approche par HR non constants, l'estimation est plus défavorable pour les deux comparateurs pour lesquels l'estimation de l'effet traitement est issue de la méta-analyse en réseau (chimiothérapies sans pemetrexed et l'association platine+pemetrexed+bevacizumab).

Une analyse de sensibilité est présentée reposant sur la méthode des HR dépendant du temps.

Analyse de la HAS

Keynote 024

Les effectifs sont faibles, en particulier dans la sous-population épidermoïde. Par ailleurs, les données de survie sont immatures.

Méta-analyse

La revue systématique répond aux recommandations méthodologiques en vigueur.

Le choix d'un modèle à effet fixe n'est pas suffisamment justifié.

Les choix méthodologiques fondant la méta-analyse sont décrits et les approches alternatives sont testées en analyse de sensibilité (pas d'impact sur le RDCR).

Les auteurs ont présenté les sources d'hétérogénéité entre les essais (méthodologie, population incluse). Les différences observées sont qualifiées de « raisonnables » par l'industriel sans argumentation permettant de s'assurer qu'elles n'ont pas d'impact sur la fiabilité des estimations de la méta-analyse.

Les études intégrées dans la méta-analyse ne comportent pas pembrolizumab en L2 (aucune étude avec pembrolizumab en L2 n'a été identifiée). Les résultats de la méta-analyse intégrant des données issues de Keynote ajustées sur le cross-over montrent que l'absence de switch vers pembrolizumab en L2 augmente l'efficacité relative de pembrolizumab en L1. Les résultats du modèle pour les comparateurs concernés sont à prendre avec une extrême précaution, avec un risque de surestimation de l'efficacité relative de pembrolizumab en 1^{ère} ligne.

► Estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale

Méthode pour estimer les courbes de survie à partir des données de l'essai KEYNOTE 024

Compte-tenu des faibles effectifs disponibles dans les sous-groupes de l'essai Keynote 024 (N=56 dans la population épidermoïde et N=249 dans la population non-épidermoïde) et afin d'assurer la robustesse de l'estimation à long-terme des données de survie, la sélection des fonctions paramétriques qui permettent d'ajuster les données en vue de leur extrapolation a été réalisée à partir de la population totale de l'essai (ETAPE 1). Une covariable a ensuite été considérée dans les modèles pour dériver les courbes extrapolées dans les sous-groupes d'intérêt (ETAPE 2).

Etape 1 : sélection des fonctions paramétriques d'ajustement des données sur la population totale

Dans les deux analyses, les courbes de survie SSP et SG de pembrolizumab et chimiothérapie sans bevacizumab ont été estimées selon des modèles par morceaux, en raison de la remise en cause de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre pembrolizumab et la chimiothérapie (vérification visuelle des courbes).

L'industriel précise que les extrapolations issues de modèles paramétriques en un morceau ne donnaient pas de résultats satisfaisants (données non fournies par l'industriel).

La première partie des courbes de survie SSP et SG de pembrolizumab et chimiothérapie sans bevacizumab est modélisée directement à partir des courbes de kaplan-Meier issues de l'essai KEYNOTE 024. La seconde partie est dérivée de l'ajustement des données par une fonction pa-

ramétrique. Le choix des fonctions paramétriques a été réalisé en adéquation avec les données observées sur la période postérieure aux temps de découpage.

Parmi les cinq fonctions paramétriques d'ajustement testées (exponentielle, Weibull, Log-normale, Log-logistique, Gompertz), la sélection des fonctions paramétriques pour ajuster les données issues de l'essai Keynote 024 repose sur les critères statistiques d'adéquation AIC et BIC, confirmés par l'étude visuelle des courbes de survie. L'industriel précise que les extrapolations issues des fonctions splines ne donnaient pas de résultats satisfaisants (données non fournies par l'industriel).

Tableau 7 : modèles par morceaux possibles pour estimer les courbes de survie dans la population totale

SSP	0 à 9 semaines	Après 9 semaines (meilleur ajustement)	Après 9 semaines (2 nd ajustement)
Pembrolizumab Chimiothérapie sans bevacizumab	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024)	Weibull Exponentielle	Gamma généralisée Gamma généralisée
SG Pembrolizumab	0 à 22 semaines	Après 22 semaines	
	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024)	Exponentielle	Log-logistique
SG Chimiothérapie sans bevacizumab	0 à 15 semaines	Après 15 semaines	
	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024)	Exponentielle	Log-normale

Etape 2 : dérivation des courbes dans les sous-populations d'intérêt.

Pour la SSP et la SG, l'hypothèse des risques proportionnels entre la population épidermoïde et la population non épidermoïde a été confirmée par le test de Schöenfeld. Les fonctions paramétriques identifiées pour la population totale sont considérées comme valides dans chacune des deux sous-populations.

La cohérence de l'application de ces fonctions à chacune des sous-populations est jugée visuellement.

- Pour la sous-population non épidermoïde, l'inspection visuelle des courbes SSP et SG obtenues a été jugée acceptable et les fonctions obtenues à partir de la population totale ont été appliquées pour extrapoler la SSP et la SG dans cette sous-population.
- Pour la sous-population épidermoïde, l'inspection visuelle des courbes SSP et SG obtenues indique une incohérence dans le bras pembrolizumab, puisque la courbe SSP passe au-dessus de la courbe SG vers 3 ans. Le choix de considérer une fonction paramétrique différente permettant d'extrapoler une courbe de SSP plus basse a été privilégié par rapport au choix de considérer une fonction paramétrique permettant d'extrapoler une courbe de SG plus haute. Les seules fonctions qui ne se traduisent pas par un croisement de la SSP et de la SG sont les fonctions exponentielles et gamma généralisées. La fonction gamma généralisée a été retenue pour la SSP car elle correspond au second choix sur les critères AIC et BIC.

L'inspection visuelle des courbes SSP et SG a été jugée acceptable pour le bras comparateur.

Les modèles d'extrapolation ont été estimés ajustés sur l'histologie, ce qui a permis d'estimer des courbes de survie spécifiques à chacune des deux sous-populations. Pour la fonction exponentielle, le paramètre se décompose en un paramètre commun aux deux sous-populations (λ_1) et en un paramètre spécifique à l'histologie : $\lambda_{2 \text{ EPI}}$ pour la population épidermoïde ou $\lambda_{2 \text{ NON EPI}}$ pour la population non épidermoïde ($\lambda_{2 \text{ NON EPI}}=0$, car population de référence). Le paramètre de la fonction exponentielle est λ_1 pour la sous-population non épidermoïde et $\lambda_1 + \lambda_{2 \text{ EPI}}$ pour la population épidermoïde.

Cette méthodologie a été retenue dans la population épidermoïde pour construire les courbes de SSP et SG de pembrolizumab et de son comparateur (chimiothérapie sans pemetrexed).

Dans la population non épidermoïde, elle a été retenue pour construire les courbes de SSP et SG de pembrolizumab et d'un comparateur (chimiothérapie avec pemetrexed). Les courbes obtenues pour le comparateur « chimiothérapie sans pemetrexed » n'ont pas été retenues en analyse de référence.

Méthode pour estimer les courbes de survie à partir de la méta-analyse (population non épidermoïde)

La méta-analyse en réseau permet d'estimer des HR pembrolizumab versus les chimiothérapies non incluses dans l'essai Keynote 024 (population non épidermoïde).

Ces HR versus chimiothérapie ont été transformés afin d'obtenir des HR versus pembrolizumab, qui ont été appliqués à la SSP et la SG de pembrolizumab.

Cette méthode a été appliquée dans la sous-population non épidermoïde, pour construire les courbes de SSP et SG de pembrolizumab et de deux comparateurs (chimiothérapie sans pemetrexed et chimiothérapie avec pemetrexed).

Tableau 8 : modèles retenus pour estimer les courbes de survie dans les sous-populations.

Population épidermoïde			
		Analyse de référence	Analyse sensibilité
SSP Pembrolizumab	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024) jusqu'à 9 semaines	Gamma généralisée après 9 semaines	Exponentielle après 9 semaines
SSP Chimiothérapie sans bevacizumab		Exponentielle après 9 semaines	Gamma généralisée après 9 semaines
SG Pembrolizumab	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024) jusqu'à 22 semaines	Exponentielle après 22 semaines	Log-logistique (modèle à 1 morceau)
SG Chimiothérapie sans bevacizumab	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024) jusqu'à 15 semaines	Exponentielle après 15 semaines	Log-normale (modèle à 1 morceau)
Population non épidermoïde			
		Analyse de référence	Analyse sensibilité
SSP Pembrolizumab	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024) jusqu'à 9 semaines	Weibull après 9 semaines	Gamma généralisée Après 9 semaines
SSP Chimiothérapie avec pemetrexed*		Exponentielle après 9 semaines	Gamma généralisée Après 9 semaines
SG Pembrolizumab	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024) jusqu'à 22 semaines	Exponentielle après 22 semaines	Log-logistique (modèle à 1 morceau)
SG Chimiothérapie avec pemetrexed	Courbes de kaplan Meier (Keynote 024) jusqu'à 15 semaines	Exponentielle après 15 semaines	Log-normale (modèle à 1 morceau)
SG et SSP Chimiothérapie sans pemetrexed	HR issus de la méta-analyse en réseau		
SG et SSP Chimiothérapie avec pemetrexed et bevacizumab	HR issus de la méta-analyse en réseau		
SG et SSP Chimiothérapie avec gemcitabine et bevacizumab	HR issus de la méta-analyse en réseau		
SG et SSP Chimiothérapie avec paclitaxel et bevacizumab	HR issus de la méta-analyse en réseau		

Analyse de la HAS

L'utilisation d'un modèle à deux morceaux est justifiée : la première partie des courbes de survie correspond aux courbes de Kaplan-Meier ; la seconde partie correspond aux courbes de survie ajustées par un modèle paramétrique, qui seront extrapolées sur la durée de simulation.

L'absence d'effectifs suffisant pour identifier des modèles paramétriques par sous-population conduit à adopter des modèles paramétriques identifiés sur la population totale et ajustés sur l'histologie.

Les faibles effectifs se traduisent par des intervalles de confiance larges sur les paramètres des modèles paramétriques retenus, en particulier sur la population épidermoïde. Cela génère une très forte incertitude sur l'extrapolation des données issues de l'essai Keynote 024 dans la population épidermoïde, représentant 15 % des patients dans l'indication revendiquée. Les valeurs extrêmes des RDCR estimés en analyse de sensibilité sur ces paramètres variant de -81% à +423%. Dans la population non épidermoïde, les RDCR varient de -19% à +36%.

► Données introduites dans le modèle

Tableau 9. HR versus pembrolizumab issus de la méta-analyse

Le HR platine + pemetrexed n'est pas utilisé dans l'analyse de référence qui repose sur les courbes de survie extrapolée de l'essai.

	Survie globale	Survie sans progression
HR chimiothérapie sans pemetrexed vs pembrolizumab	1,92 [1,26 – 2,93]	2,97 [2,12 – 4,16]
HR chimiothérapie avec pemetrexed vs pembrolizumab	1,52 [1,02 – 2,26]	1,70 [1,25 – 2,32]
HR chimiothérapie avec pemetrexed et bevacizumab vs pembrolizumab	1,50 [0,97 – 2,35]	1,47 [1,02 – 2,12]
HR chimiothérapie avec gemcitabine et bevacizumab vs pembrolizumab	1,98 [1,25 – 3,13]	2,22 [1,53 – 3,23]
HR chimiothérapie avec paclitaxel et bevacizumab vs pembrolizumab	1,50 [0,90 – 2,28]	1,77 [1,27 – 2,47]

Figure 5. Courbes de survies SSP et SG dans la population épidermoïde (ajustement des données de l'essai)

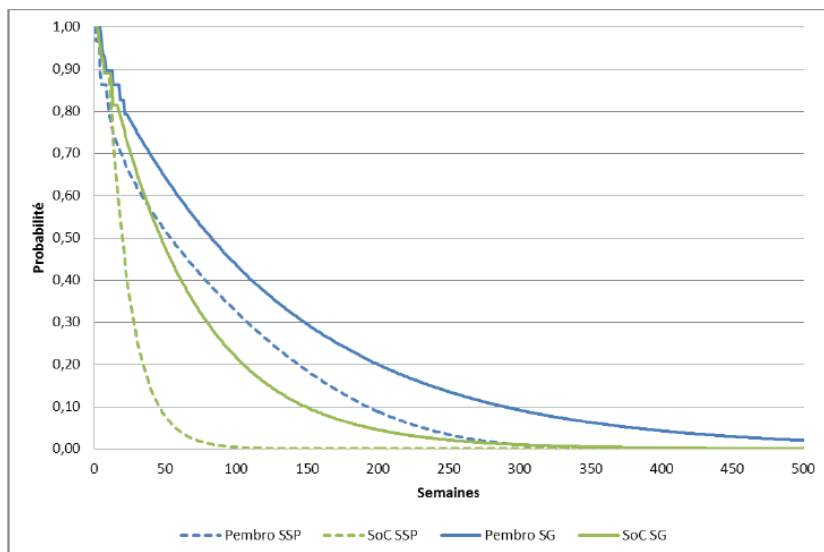


Figure 6 : Courbes de survies SSP et SG dans la population non épidermoïde (ajustement des données de l'essai)

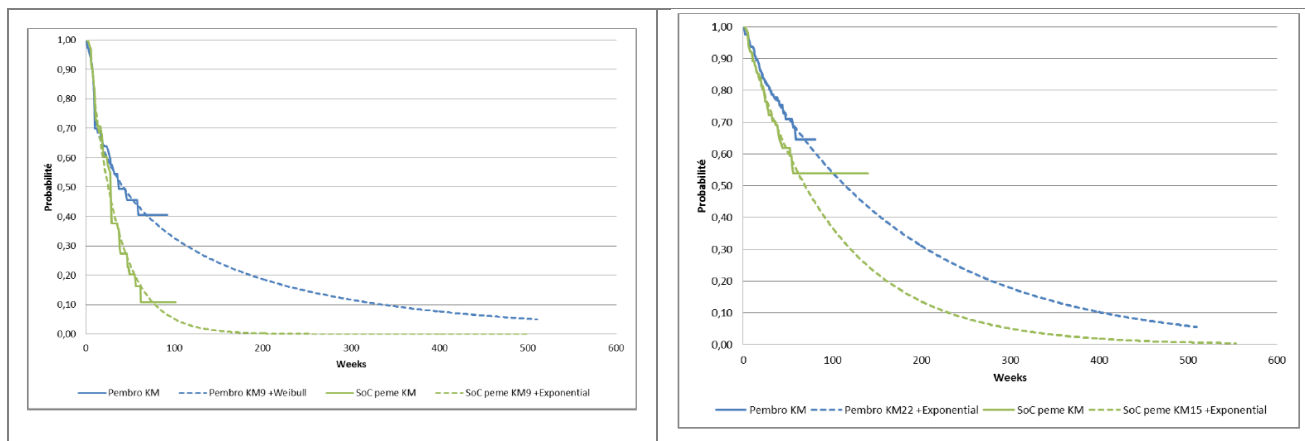
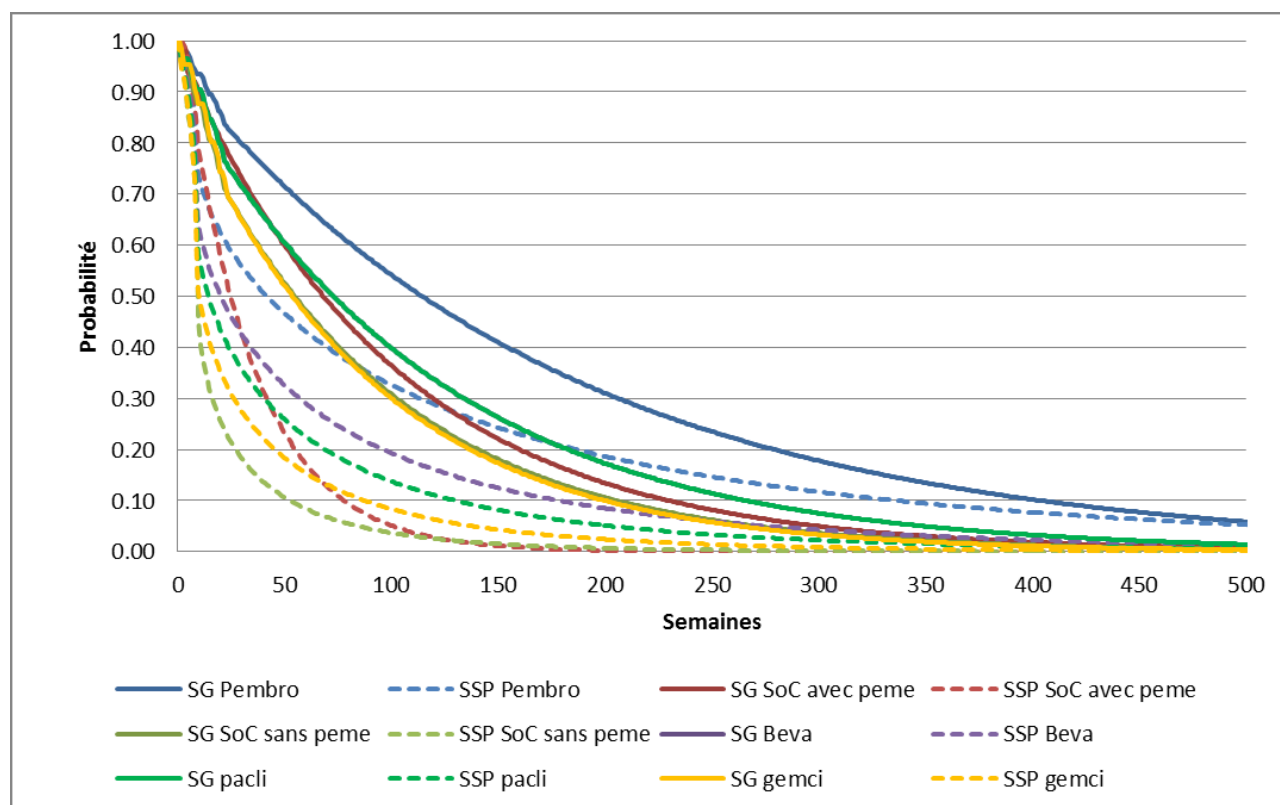


Figure 7 : Courbes de survies SSP et SG dans la population non épidermoïde (données issues de la méta-analyse)



6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

► Estimation des fréquences d'événements indésirables

Les taux d'événements indésirables ont été identifiés à partir des essais cliniques (publications et annexes) pivots ayant servi à l'obtention de l'AMM des thérapies évaluées. Aucune méta-analyse en réseau n'a été envisagée, car ces données sont reportées de façons très hétérogènes entre les différentes publications d'essais cliniques.

- Pembrolizumab : essai Keynote 024 (Reck, Rodriguez-Abreu, & Robinson, 2016)
- Chimiothérapie sans bevacizumab : essai Keynote 024 (Reck, Rodriguez-Abreu, & Robinson, 2016). Les données de tolérance issues du bras comparateur de l'essai ne sont pas distinguées en fonction de l'histologie (épidermoïde ou non épidermoïde) ou du type de chimiothérapie (avec ou sans pemetrexed). Selon l'industriel, ce choix serait conservateur dans la sous-population épidermoïde, dans la mesure où l'estimation des fréquences d'EI repose sur population ayant reçu pemetrexed dans 83% des cas.
- Chimiothérapie sel de platine + pemetrexed + bevacizumab : essai PointBreak (Patel, Socinski, & Garon, 2013).
- Chimiothérapie carboplatine + gemcitabine + bevacizumab : essai Avail III

Le modèle considère l'hypothèse que la fréquence d'événements indésirables ne dépend pas de la durée du traitement : la fréquence de survenue d'un événement indésirable est estimée par le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable dans les essais.

En retenant uniquement les fréquences observées pour les événements indésirables de grade 3 et 4 et ayant une fréquence supérieure ou égale à 1% (tableau 10), l'industriel note une sous-

estimation globale de la survenue d'événements indésirables de grade 3 à 4 (notamment vomissement, insuffisance hépatique aigüe, augmentation de la créatinine sanguine/créatininémie, cellulite, accident vasculaire cérébral, diminution de la clairance rénale de la créatinine, décès).

Suite à l'échange technique, une pondération a été appliquée aux fréquences individuelles des EI initialement identifiés pour que la fréquence totale des événements dans le modèle corresponde à la fréquence des EI de grade 3 à 4 observés dans les essais (1.8 pour pembrolizumab et 1.21 pour le comparateur chimiothérapie sans bevacizumab et pour les comparateurs chimiothérapie + bevacizumab + paclitaxel/gemcitabine).

Selon l'industriel, l'application d'un ratio moyen à la fréquence observée du diabète peut générer une surestimation des conséquences du diabète de type 1 sur l'horizon temporel.

Tableau 10. Fréquences des événements indésirables de grades 3 et 4 liés au traitement

	Pembrolizumab (Reck 2016)	Sel de platine + /- pe- metrexed	Pemetrexed+Carboplatine +bevacizumab
Anémie	1,9%	19,3%	14,5%
Anorexie	0%	2,7%	NR (0% dans le modèle)
Asthénie/fatigue	1,9%	4,6%	10,9%
Diarrhée	3,9%	1,3%	NR (0% dans le modèle)
Hémorragie	0%	2%	1,8%
Hypertension	0%	0%	3,4%
Nausées	0%	2%	NR (0% dans le modèle)
Neutropénie	0%	24,6%	25,8%
Neutropénie fébrile	0%	2%	1,4%
Thrombocytopénie	0%	11,3%	23,3%
Thrombo-embolie veineuse	0%	0%	3,2%
Pneumonie, infiltration, pneumonite	3,9%	4%	NR (0% dans le modèle)
Déshydratation	1,3%	2,6%	NR (0% dans le modèle)
Elévation des transaminases	2,6%	0%	NR (0% dans le modèle)
Colite	1,3%	0%	NR (0% dans le modèle)
Diabète	1,3%	0%	NR (0% dans le modèle)
Stomatite	0%	1,3%	NR (0% dans le modèle)
Fréquence modélisée	18,1%	77,7%	84,3%
Fréquence observée	33,1%	94,4%	NR

Analyse HAS

L'application d'une pondération sur les fréquences des événements indésirables concourt à répondre favorablement à une demande persistante de la CEESP pour une meilleure prise en compte des EI.

6.4.6 Processus de validation

Validation interne du modèle

- Vérification de la concordance entre les données d'entrées dans le modèle et les données des sources mentionnées.

- Vérification des formules

- Vérifier que les mêmes coûts et les mêmes effets des traitements pour les deux comparateurs donnent des résultats identiques. Ce test montre que les deux stratégies considérées sont programmées de la même façon.
- Vérifier que le nombre de patients simulés est le même pendant toute la période considérée. Ce test montre qu'aucun patient n'est ajouté ni enlevé du modèle.
- Vérifier qu'en mettant tous les coûts à 0, le coût total est bien 0 pour chacun des cycles.
- Vérifier qu'en mettant toutes les valeurs d'utilité à 1, le nombre de QALY total est bien équivalent au nombre d'années de vie pour chacun des cycles.

Validation externe des courbes de survie modélisées

La validation des courbes de survie a porté exclusivement sur les courbes estimées à partir des données groupées (épidermoïde et non épidermoïde) et uniquement sur la survie globale, en l'absence de données externes robustes disponibles pour chacune des deux sous-populations d'intérêt.

- Concernant la survie globale sous pembrolizumab, seul l'essai Keynote 001 a été identifié, mais l'exercice de validation est limité par le faible nombre de patients naïfs de traitement dans l'essai Keynote 001 (20 patients, essai de phase I/II) et les résultats, non conclusifs, ne seront pas reportés ici.
- Concernant la survie globale sous chimiothérapie sel de platine + pemetrexed/gemcitabine/paclitaxel, une étude américaine a été identifiée. L'étude Flatiron est une étude américaine proposant une revue rétrospective des dossiers médicaux de patients >18 ans nouvellement diagnostiqués (Stade IV), sans mutation EGFR ou ALK, qui initient un traitement de première ligne entre 2012 et 2015 (Flatiron Health). Les traitements ne correspondent cependant pas aux traitements prévus au protocole de l'essai Keynote 024. La comparaison des courbes indiquent l'absence de sous-estimation de la survie globale en chimiothérapie dans l'extrapolation des données issues de l'essai Keynote 024.

Les projections ponctuelles (médiane, % de patients à date) pour chaque sous-population ont pu être comparées avec les données d'essais.

La SSP et la SG simulées sous chimiothérapie sans pemetrexed ont été comparées à plusieurs essais dont un bras était une chimiothérapie à base de sels de platine (AVAIL, BEYOND, ECOG 4599, JO19907, Johnson et al. 2004, NAVotrial 01). Les auteurs estiment que les simulations sont acceptables pour la SSP et SG dans la population épidermoïde, pour la SSP dans la population non épidermoïde, et que la SG simulée dans la population non épidermoïde serait surestimée avec un effet favorable au comparateur.

La SSP et la SG simulées sous chimiothérapie avec pemetrexed ont été comparées à deux essais dont un bras était une chimiothérapie à base de sels de platine avec pemetrexed (PRONOUNCE, NAVotrial 01). Les auteurs concluent que les projections de la SSP et SG sont surestimées avec un effet favorable au comparateur.

La SSP et la SG simulées sous chimiothérapie avec pemetrexed et bevacizumab ont été comparées à un essai dont un bras était une chimiothérapie à base de sels de platine avec pemetrexed et bevacizumab (POINTBREAK). Les auteurs concluent que les projections de la SSP et SG sont surestimées avec un effet favorable au comparateur.

Validation externe des HR issus de la modélisation

Un tableau est présenté permettant de comparer les HR issus des essais cliniques aux HR obtenus par comparaison indirecte à travers la méta-analyse en réseau. L'industriel conclut que les HR issus de la méta-analyse sont raisonnablement estimés, et peuvent être considérés dans l'analyse médico-économique.

Analyse HAS

Plusieurs éléments tendent à remettre en cause l'interprétation de l'industriel d'une simulation favorable aux bras comparateurs.

Les médianes de SSP et de SG simulées pour les chimiothérapies (avec ou sans pemetrexed) correspondent aux médianes les plus faibles observées dans les essais incluant des chimiothérapies à base de sels de platine. Or, on pourrait s'attendre à ce que les résultats simulés à partir de données issues d'une stratégie incluant pembrolizumab en seconde ligne soient supérieurs (53% de la population ITT a reçu du pembrolizumab dans l'essai dans le cadre ou en dehors du cross-over).

De la même manière, les taux de survie SSP et SG simulés à 6, 12, 18 et 24 mois sont inférieurs ou proches des taux de survie observés dans les essais sans pembrolizumab en seconde ligne (à l'exclusion de la SG dans la population non épidermoïde).

Enfin, le taux de survie à 5 ans simulé dans l'évaluation de pembrolizumab en seconde ligne est de 17,5% (Avis CEESP, date 2017). Bien que les populations ne soient pas comparables (100% des patients dans le modèle L2 reçoivent pembrolizumab contre 60% dans le modèle actuel), les taux de survie simulés dans le bras comparateurs « chimiothérapie sans pemetrexed » à 5 ans apparaissent très inférieurs (4% dans le groupe épidermoïde et 10% dans le groupe non épidermoïde).

Pour les comparateurs « chimiothérapie avec pemetrexed » et « chimiothérapie avec pemetrexed et bevacizumab », les données disponibles ne semblent pas indiquer de sous-estimation des projections par rapport aux essais, qui incluent des patients qui ne recevaient pas pembrolizumab en seconde ligne.

6.5 Mesure et valorisation des états de santé

6.5.1 Méthode et données

Sources de données

Les données d'utilités sont issues de l'essai clinique Keynote 024. Le questionnaire EQ-5D 3L a été collecté aux cycles 0, 3, 6, 15 et 24 de traitement, uniquement avant le cross-over. Seuls 3 questionnaires ont été recueillis après cross-over ; ils ont été exclus de l'analyse.

Une seule collecte de données de qualité de vie a été mise en place après la progression, lors de la visite de suivi (30 jours après la fin du traitement).

L'algorithme français de dérivation de l'utilité est utilisé pour l'ensemble des patients de l'essai.

Une revue de la littérature systématique a été réalisée jusqu'en mars 2016, afin de pouvoir comparer les données issues de l'essai aux données publiées disponibles dans le CBNPC. Deux études ont été retenues : Chouaid et al (Chouaid, Agulnik, & Goker, 2013) et Nafees et al (Nafees, Stafford, & Gavriel, 2008). L'étude de Chouaid et al. apparaît comme ayant l'approche la plus comparable avec celle de l'essai Keynote 010 et les valeurs issues de cette étude font l'objet d'une analyse de sensibilité.

Méthode d'estimation des scores d'utilité

Plusieurs hypothèses sont posées :

- les scores d'utilité sont supposés indépendants du traitement reçu⁴ et du type histologique ;
- la désutilité associée à une administration par IV est supposée négligeable ;
- la désutilité associée à un événement indésirable est estimée indépendamment du type d'événement indésirable ; l'essai Keynote 024 ne permettait pas d'estimer la désutilité associée à chaque type d'événement indésirable.

Les scores d'utilité ont été estimés pour chaque état du modèle (sans progression et post-progression) et une désutilité a été appliquée en cas de survenue d'un EI.

- Le score SSP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients avant progression et sans EI. Le score SPP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients après progression.
- La désutilité associée à la survenue d'un EI, quel qu'il soit, correspondant à la différence entre l'utilité moyenne des patients sans EI et l'utilité moyenne des patients avec EI (questionnaires collectés au moment d'un événement indésirable de grade 3 ou 4). Le type d'événement n'est pas connu.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour estimer l'impact de cette méthode, par rapport à deux autres méthodes : estimation des utilités tenant compte du délai avant décès ; estimation des utilités à partir d'un questionnaire spécifique (EORTC QLQ-C30).

Tableau 11. Scores d'utilité et de désutilités dans le modèle

Etat de santé	Pembrolizumab et bras comparateur				
	N ₁	N ₂	Moyenne	Erreur standard	IC 95%
Survie sans progression (sans événement indésirable)	222	750	0,778	0,009	(0,760 ; 0,796)
Survie sans progression (avec événement indésirable)	92	190	0,687	0,021	(0,646 ; 0,728)
Survie avec progression	152	248	0,641	0,021	(0,600 ; 0,683)

N₁ : nombre de patients avec un score EQ-5d non-manquant ; N₂ : nombre d'enregistrements avec un score EQ-5D non-manquant ; Score d'EQ-5D à l'inclusion non inclus.

Validation des données

Etat du modèle	Soumission nivolumab	Nafees et al. (2008)	Chouaid et al. (2013)	KEYNOTE-024
Pré-progression	0,75	0,65	0,71	0,760 (utilité moyenne avec ou sans événement indésirable)
Post-progression	0,592	0,47	0,67	0,641

Selon l'industriel, les utilités issues de l'essai Keynote 024 ne semblent pas particulièrement différentes des utilités issues de l'étude Chouaid et al. (2003) considérant le seuil de pertinence clinique de 0,08 défini au Royaume-Uni pour le cancer (Pickard, Neary, & Cella, 2007). La différence est de +0,05 en pré-progression et -0,03 en post-progression.

⁴ Dans l'essai Keynote 024, la différence d'utilité entre les deux bras de traitement était significative (0,06 [0,00-0,11], p=0,036), mais cette différence n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente (Pickard, Neary, & Cella, 2007).

Ces différences sont plus importantes par rapport à Nafees et al. (2008) mais l'approche utilisée, se basant sur un questionnaire auprès d'une population générale et non d'une population de patients, rend la comparaison peu pertinente.

Analyse HAS

La méthode utilisée pour estimer les scores d'utilité associés aux états du modèle est conforme aux recommandations.

La comparaison avec l'étude de Chouaid et al. montre que les scores estimés à partir de l'essai Keynote 024 sont plus élevés. Cette différence peut être considérée comme cohérente avec la différence de critère d'inclusion dans les deux études (scores ECOG $\leq$ 1 versus scores ECOG $\leq$ 2). Même si les différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, elles ont un impact non négligeable et favorable au produit sur l'estimation du RDCR de pembrolizumab.

La population attendue en vie réelle n'étant pas limitée à des patients avec un score ECOG $\leq$ 1, il est vraisemblable que l'évaluation des utilités dans l'essai sous-estime le RDCR attendu de pembrolizumab en vie réelle.

Il est à noter que l'ensemble des analyses de sensibilité présentées par l'industriel permettent d'appréhender correctement l'incertitude générée.

Concernant la méthode utilisée pour les événements indésirables, elle ne correspond pas à la méthodologie communément utilisée, qui consiste à identifier une désutilité pour chaque EI. L'impact d'une mésestimation de la désutilité associées aux EI de pembrolizumab est cependant marginal.

6.5.2 Résultats de santé

Population épidermoïde

Chez les patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde et selon les sorties du modèle déposé par l'industriel, les patients traités en première ligne par pembrolizumab ont bénéficié d'une durée de vie moyenne de 2,14 années, dont les deux tiers sans progression.

Tableau 12 : Résultats de santé à 10 ans (population épidermoïde)

	Mois de vie en SSP	Mois de vie en SPP	Total années de vie	Total QALY
Pembrolizumab	■	8,34	2,14	1,57
Chimiothérapie	5,26	9,25	1,21	0,83

Selon les paramètres retenus en analyse de référence, l'horizon temporel vie entière est estimé à 17 ans pour pembrolizumab. La probabilité d'être encore en vie à 2 ans est de 42% pour les patients traités par pembrolizumab en première ligne, contre 20% des patients traités avec une chimiothérapie en première ligne.

A 2 ans, environ 30 % des patients traités avec pembrolizumab n'ont pas progressé (seuil d'arrêt de traitement chez les longs répondeurs) alors que tous les patients traités par chimiothérapies ont progressés.

Tableau 13 : Analyse de la survie dans la cohorte simulée (sous-population épidermoïde)

	Pembrolizumab	Chimiothérapies
% de patients en survie sans progression		
à 6 mois	64%	30%
à 1 an	50%	6%
à 2 ans	31%	0%
à 3 ans	17%	0%
à 4 ans	7%	0%
à 5 ans	3%	0%
à 10 ans	0%	0%
% de survie post-progression		
à 6 mois	12%	38%
à 1 an	12%	39%
à 2 ans	11%	20%
à 3 ans	10%	9%
à 4 ans	11%	4%
à 5 ans	10%	2%
à 10 ans	2%	0%
% de décès		
à 6 mois	23%	32%
à 1 an	37%	55%
à 2 ans	58%	80%
à 3 ans	72%	91%
à 4 ans	81%	96%
à 5 ans	87%	98%

Population non épidermoïde

Chez les patients atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde et selon les sorties du modèle déposé par l'industriel, les patients traités en première ligne par pembrolizumab ont bénéficié d'une durée de vie moyenne de 2,83 années, dont les deux tiers sans progression.

Tableau 14 : Résultats de santé à 10 ans (sous-population non épidermoïde)

	Mois de vie en SSP	Mois de vie en PP	Total années de vie	Total QALY
Pembrolizumab		11,22	2,83	2,06
Chimiothérapie sans pemetrexed	4,79	13,88	1,56	1,04
Chimiothérapie avec pemetrexed	7,81	13,73	1,80	1,23
Chimiothérapie avec bevacizumab et pemetrexed	13,82	10,02	1,98	1,42
Chimiothérapie avec bevacizumab et gemcitabine	7,43	10,67	1,51	1,04
Chimiothérapie avec bevacizumab et paclitaxel	10,46	13,27	1,98	1,38

Selon les paramètres retenus en analyse de référence, l'horizon temporel vie entière est estimé à 24 ans pour pembrolizumab. La probabilité d'être encore en vie à 2 ans est de 53% pour les patients traités par pembrolizumab en première ligne, contre 28% à 39% des patients traités avec une chimiothérapie en première ligne.

A 2 ans, environ 32% des patients traités avec pembrolizumab n'ont pas progressé (seuil d'arrêt de traitement chez les longs répondeurs) alors que ce taux est compris entre 3% et 19% avec les chimiothérapies.

Tableau 15 : Analyse de la survie dans la cohorte simulée (sous-population épidermoïde)

	Pembrolizumab	Chimio – sans pemetrexed	Chimio – avec pemetrexed	Chimio – avec pemetrexed et bevacizumab	Chimio – avec gemcitabine et bevacizumab	Chimio – avec paclitaxel et bevacizumab
% de patients en survie sans progression						
à 6 mois	58%	20%	46%	45%	30%	38%
à 1 an	46%	10%	21%	32%	18%	25%
à 2 ans	32%	3%	4%	19%	8%	13%
à 3 ans	24%	1%	1%	12%	4%	8%
à 4 ans	18%	1%	0%	8%	2%	5%
à 5 ans	14%	0%	0%	6%	1%	3%
à 10 ans	5%	0%	0%	1%	0%	0%
% de patients en survie post-progression						
à 6 mois	24%	48%	30%	29%	37%	36%
à 1 an	25%	41%	38%	28%	33%	34%
à 2 ans	21%	26%	31%	20%	20%	25%
à 3 ans	16%	16%	20%	13%	12%	17%
à 4 ans	12%	9%	12%	8%	7%	11%
à 5 ans	8%	5%	7%	5%	4%	7%
à 10 ans	0%	0%	1%	0%	0%	1%
% de décès						
à 6 mois	18%	32%	24%	26%	33%	26%
à 1 an	29%	48%	41%	40%	50%	41%
à 2 ans	47%	70%	65%	61%	72%	62%
à 3 ans	60%	83%	79%	75%	84%	75%
à 4 ans	70%	90%	88%	84%	91%	84%
à 5 ans	78%	94%	93%	90%	95%	90%
à 10 ans	95%	100%	99%	99%	100%	99%
% de patients vivants						
à 6 mois	82%	68%	76%	74%	67%	74%
à 1 an	71%	52%	59%	60%	50%	59%

	Pembrolizumab	Chimio – sans pemetrexed	Chimio – avec pemetrexed	Chimio – avec pemetrexed et bevacizumab	Chimio – avec gemcitabine et bevacizumab	Chimio – avec paclitaxel et bevacizumab
à 2 ans	53%	30%	35%	39%	28%	38%
à 3 ans	40%	17%	21%	25%	16%	25%
à 4 ans	30%	10%	12%	16%	9%	16%
à 5 ans	22%	6%	7%	10%	5%	10%
à 10 ans	5%	0%	1%	1%	0%	1%

6.6 Mesure et valorisation des coûts

6.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts du test d'IHC PD-L1, les coûts d'acquisition des traitements, les coûts d'administration pour les traitements par voie intraveineuse (IV) y compris le transport, les coûts de soins de support associés au docétaxel, les coûts de prise en charge des événements indésirables et les coûts post-progression.

6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₇.

Tableau 16 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Pembrolizumab	200mg toutes les 3 semaines	■■■■ €TTC / flacon 50mg ■■■■ €TTC/flacon 100mg ■■■■ €/cycle de traitement	MSD (prix revendiqué)
Pemetrexed	500mg/m ² toutes les 3 semaines	1 047,55€TTC/flacon 500mg 220,21€TTC/flacon 100mg 2 023€/cycle de traitement	JO 08/08/2013
Autres chimiothérapies	Non détaillé	NA	Intra-GHS
Bevacizumab	15mg/kg toutes les 3 semaines	253,53€ TTC/flacon 4ml 253,53€ TTC/flacon 16ml 2 622€/cycle de traitement	JO 08/04/2015
Administration IV en HDJ		336 € (hors molécules facturées en sus)	ENCC ₂₀₁₃ (GHM28Z07Z) Répartition public/privé PMSI ₂₀₁₄
Transport pour IV à l'hôpital	2 trajets (A/R)	40,24 €	Rapport cours des comptes, 2012
Test d'immunohistochimie PD-L1	Nombre de patients PD-L1≥50% chez les PD-L1 : 25,88%	■■■■ €	% patients PD-L1≥50% : Keynote 024 CCAM : ZZQX081 (■■■ €)
Soins de support (chimio) - Antiémétiques		45,81€ (bte 2 gélules)	Intra-GHS (Phase aiguë) AMELI (Phase retardée)
- EPO injection domicile	20% des patients sous chimio 1 injection ttes les 3 sem	694,71€TTC/Seringue 500µg 7€	% patients : experts Seringue : AMELI acte infirmier + déplacement : AMELI
Effets secondaires Anémie Anorexie Asthénie/Fatigue Diarrhée Nausée Neutropénie Stomatite		5 752 € 4 349 € 586 € 2879 € 2052 € 93 € 482 €	Banz et al. 2011
Pneumonie, infiltration pneumonite Thrombocytopénie Thrombo-embolie veineuse Déshydratation Hémorragie		5786 € 207€ 3302€ 5207 € 3754 €	Réunion d'experts (avril 2016)
Hypertension Neutropénie fébrile Elévation des transminases	1% hospitalisations 40% hospitalisation 50% hospitalisation	46€ 827 € 3 500 €	Wehler et al. (2015) + réunion d'experts (avril 2016)
Colite		3 457 €	Vouk et al. (2016)
Diabète		Coût moyen annuel : 7 742	Entred 2007
Traitement de 2^{nde} ligne - Epidermoïde - Non épidermoïde		Après pembro/après compa- rateur - 1 501€ / ■■■■ € - 13 266€ / ■■■■ €	
Soins palliatifs		386 €/semaine	Chouaid 2004

Descriptif

Coût du test d'immunohistochimie PD-L1 associé à la prescription de Pembrolizumab

Le coût total des patients testés est reporté sur les patients traités par pembrolizumab (3,88 patients testés pour 1 patient traité).

Le coût du test est estimé à [REDACTED]. Selon l'industriel, ce coût est surestimé dans la mesure où le test PD-L1 constituera un anticorps supplémentaire s'intégrant dans le cadre d'un examen immunohistochimique de diagnostic de CBNPC avancé, au même titre que l'ensemble des biomarqueurs recommandés en systématique par l'INCA.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Le coût d'acquisition de chaque molécule a été estimé de la manière suivante dans l'analyse de référence :

- Les posologies correspondent à celles des RCP
- Le coût par cycle de bevacizumab et pemetrexed est estimé dans le modèle à partir d'une distribution autour du poids et de la surface corporelle moyenne retrouvée dans l'essai Keynote 024.
- Aucune perte de reliquat n'est prise en compte pour pembrolizumab (posologie à dose fixe). Aucune perte de reliquat n'est considérée pour bevacizumab et pemetrexed, le pourcentage de perte étant difficile à estimer en vie réelle (hypothèse conservatrice).
- La durée de traitement maximale pour les chimiothérapies est fixée à 6 cycles (recommandations ESMO 2016). Le bevacizumab et le pemetrexed sont administrés jusqu'à progression. Le pembrolizumab est administré jusqu'à progression ou après 2 ans (ou 35 administrations).

En cas d'IV, l'administration est supposée faite en hôpital de jour, dans la mesure où seules 3,84% des séances se font en HAD (données ATIH, 2015). Un coût de transport est considéré pour chaque séance.

Coût des traitements de maintenance

Des coûts de maintenance par pemetrexed après les cycles de chimiothérapie sont prévus, en estimant le pourcentage de patients concernés à partir de l'étude MSD-CBNPC (patients français non épidermoïdes uniquement).

Option thérapeutique	% maintenance avec pemetrexed
Chimiothérapie sans pemetrexed	0%
Chimiothérapie avec pemetrexed	34,8%
Chimiothérapie avec pemetrexed et bevacizumab	48,4%
Pembrolizumab	0%

Coût des soins de supports associé aux chimiothérapies

De l'EPO (traitement préventif des effets indésirables de type hématologique) et des antiémétiques (prévention des nausées) sont fréquemment prescrits lors des chimiothérapies à base de sels de platine.

La proportion de patients concernés par EPO est définie par dire d'experts (cf. réunion organisée par MSD) et le traitement est d'une injection à chaque cycle de chimiothérapie, réalisée à domicile (coût d'un soin infirmer).

Les posologies d'antiémétiques sont issues des recommandations AFSOS 2013, avec une co-médication le jour de l'administration de la chimiothérapie (coût intégré dans le GHS) et les jours suivants (coût d'acquisition d'EMEND).

Coûts des effets indésirables

Le coût des événements indésirables est estimé à partir d'une revue de la littérature. Les consommations de soins des événements, pour lesquels aucune source n'est identifiée, ont été estimées au cours d'une réunion à laquelle ont participé trois experts (2 oncologues, 1 immun-oncologue) et valorisés par le PMSI.

L'estimation des coûts des événements indésirables pouvant nécessiter une hospitalisation (hypertension ; neutropénie fébrile ; dyspnée) sont fondés sur l'article de Wehler et al., qui rapporte le pourcentage de patients hospitalisés, ainsi que le coût d'un événement avec ou sans hospitalisation.

Tableau 17 : Coûts totaux associés aux événements indésirables

	Pembrolizumab	Chimiothérapie sans bevacizumab	Chimiothérapie + pemetrexed et bevacizumab	Chimiothérapie + gemcitabine et bevacizumab	Chimiothérapie + paclitaxel et bevacizumab
Coût total Euro ₂₀₁₇	Epidermoïde : ■■■■ € Non épidermoïde : ■■■■ €	2 240 €	1 157 €	346 €	1 395 €

Le coût par semaine du diabète de type 1 induit par le pembrolizumab est estimé à partir de l'étude ENTRED 2007 et appliqué jusqu'au décès des patients.

Coûts de traitement après progression

Après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie, 58.73% des patients qui progressent reçoivent une deuxième ligne de traitement, dont 94,9% un anti-PD1.

Après une 1^{ère} ligne par pembrolizumab, 60,8% des patients qui progressent reçoivent une deuxième ligne de traitement.

Les coûts de traitement de seconde ligne sont estimés par un coût moyen appliqué une fois. Les durées de traitement en 2^{nde} ligne sont résumées dans le tableau ci-dessous

Thérapie	Traitements regroupés	Source	Durée
Pembrolizumab	Pembrolizumab Nivolumab	Modèle médico-économique de 2 ^e ligne	Epidermoïde : ■■■■ jours Non épidermoïde : ■■■■ jours
Chimiothérapies avec pemetrexed	carboplatin /cisplatine + pemetrexed	Modèle médico-économique de 1 ^e ligne	<u>Epidermoïde</u> : NA <u>Non-épidermoïde</u> : Chimiothérapie : 73 jours Maintenance au pemetrexed : 56 jours % de patients en maintenance au pemetrexed : 34.8%
Chimiothérapies sans pemetrexed	carboplatin /cisplatine + gemcitabine /paclitaxel/vinorelbine docetaxel	Modèle médico-économique de 1 ^e ligne	<u>Epidermoïde</u> : 92 jours <u>Non-épidermoïde</u> : 68 jours
Chimiothérapies avec bevacizumab	carboplatin /cisplatine + pemetrexed + bevacizumab carboplatin + paclitaxel + bevacizumab	Modèle médico-économique de 1 ^e ligne	<u>Epidermoïde</u> : NA <u>Non-épidermoïde</u> : Chimiothérapie : 82 jours Bevacizumab / pemetrexed : 786 jours % de patients en maintenance au pemetrexed : 48.4%

La proportion de patients nécessitant un traitement de maintenance au pemetrexed est similaire à celle qui a été appliquée en première ligne.

Aucun effet secondaire n'a été considéré en 2^{nde} ligne, cette hypothèse est jugée avoir un impact négligeable sur l'estimation du coût total.

Après échec de la deuxième ligne, les coûts de troisièmes lignes n'ont pas été comptabilisés car ils ne sont pas supposés induire de coûts différents dans les différents bras de traitement. Par ailleurs, les données issues de Keynote 024 sont insuffisantes pour documenter une troisième ligne de traitement par docétaxel ou erlotinib.

Coûts de fin de vie

Il est supposé que les patients ne reçoivent aucun traitement actif, uniquement des soins palliatifs. La publication de Chouaid et al. (2004) rapporte le coût sur 3 mois d'un patient atteint de CBNPC avancé, en incluant les coûts des soins palliatifs, le transport et les visites de suivi.

Analyse HAS

L'estimation des coûts de seconde ligne est un facteur impactant fortement l'estimation du RDCR de pembrolizumab en L1. Elle va dépendre de deux éléments.

- La proportion de patients qui vont recevoir une seconde ligne de traitement. Dans le modèle ces proportions sont issues de l'essai KEYNOTE 024 (58,7% dans le bras comparateur et ■■■% dans le bras pembrolizumab). Ces proportions et la vraisemblance d'une absence totale de traitement en L2 pour environ 40% des patients après progression n'ont pas été discutées au regard des pratiques attendues.
- Les durées de traitement de L2. Si les durées de traitement de 2^{nde} ligne sont surestimées dans le bras comparateur, l'estimation est favorable au bras pembrolizumab en L1.
Dans la population épidermoïde, 50% des patients ayant progressé dans le bras chimiothérapie vivent plus de 277 jours (durée médiane de SSP=277 mois) alors qu'il est supposé que 60% des patients ayant progressé reçoivent un traitement L2 par pembrolizumab sur 277 jours puis un traitement palliatif jusqu'au décès. Ces chiffres indiquent une probable surestimation des coûts de 2^{nde} ligne, défavorable aux stratégies chimiothérapie qui associent pembrolizumab en 2^{nde} ligne. Cette incohérence est plus difficile à apprécier dans la population non épidermoïde puisque les durées médianes de SPP sont plus longues (entre 300 jours et 412 jours).

Une autre incohérence a été relevée dans l'estimation des coûts post-progression. Pour la population non épidermoïde, les coûts moyens en fin de vie sont estimés entre ■■■ € et ■■■ €, pour un coût unitaire de 386€ par semaine. Cela permet d'estimer la durée moyenne sous traitement palliatif entre 43 et 60 semaines. Or, les durées médianes en SPP sont comprises entre 300 et 416 jours en fonction de la chimiothérapie reçue (entre 42 et 59 semaines). Il semble que les coûts palliatifs aient été appliqués à partir de la première progression et non après les traitements de 2^{nde} ligne, ce qui défavorise les chimiothérapies qui présentent les durées post-progression les plus longues. Cette incohérence est également présente dans la sous-population épidermoïde. Le SEESP a réalisé une analyse de sensibilité pour tester l'impact possible de cette incohérence. En supprimant totalement la prise en compte des coûts de soins palliatifs (tout en conservant les coûts de 2^e ligne), le RDCR de pembrolizumab augmente de 5%.

Aucune perte de reliquat n'est considérée dans le bras comparateur intégrant pembrolizumab en seconde ligne, comme cela est prévu dans l'analyse d'impact budgétaire. Ce choix est conservateur.

Le coût d'acquisition de pemetrexed au moment du dépôt du dossier est de 1048€, mais il devrait être fixé à 589.95€ au 01/07/2017. Cet élément, rendu public en février 2017, a pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité par le SEESP et a montré que sous les hypothèses adoptées par l'industriel, les stratégies avec pemetrexed restent dominées, y compris en appliquant la réduction de 43% sur le prix attendue en juillet 2017.

6.6.3 Résultats de l'analyse de coût

Population épidermoïde

La prise en charge sur 10 ans d'un patient atteint de CBNPC métastatique, traité par pembrolizumab en première ligne suivi par une chimiothérapie en L2, coûte en moyenne ■■■■€, contre 71 410 € pour un patient traité par chimiothérapie suivi par pembrolizumab en L2.

Pour chacun des comparateurs, le poste qui génère le coût le plus important est l'acquisition de pembrolizumab, que ce soit en première ligne (■■■% du coût total) ou en seconde ligne (■■■% du coût total).

Tableau 18 : Coûts par poste sur la durée de simulation (population épidermoïde)

	pembrolizumab	chimiothérapie
Test IHC PD-L1	■■■ €	
Acquisition	■■■ €	
Co-médication		879 €
Administration	■■■ €	1 777 €
2 nd e Ligne	■■■ €	50 979 €
Effets indésirables	■■■ €	1 844 €
Fin de vie	■■■ €	15 534 €
Coût total (non actualisé)	149 453 €	72 120 €
Coût total (actualisé)	145 926 €	71 410 €

Population non épidermoïde

La prise en charge sur 10 ans d'un patient atteint de CBNPC métastatique, traité par pembrolizumab en première ligne suivi par une chimiothérapie en L2, coûte en moyenne ■■■■€. Le coût pour un patient traité par chimiothérapie suivi par pembrolizumab en L2 est compris entre ■■■ € et ■■■ €.

Tableau 19 : Coûts par poste sur la durée de simulation (population non épidermoïde)

	pembro- lizumab	Chimiothérapie +			
		Sans bevacizumab		Avec bevacizumab +	
		sans pemetrexed	avec pemetrexed	pemetrexed	gemcitabine paclitaxel
Test IHC PD-L1	€				
Acquisition	€		17 935 €	91 448 €	10 761 € 11 513
Co-médication	€	663 €	929 €	858 €	764 € 818
Administration	€	1 339 €	3 337 €	7 170 €	1 545 € 1 653
2nd Ligne	€	51 516 €	51 214 €	49 501 €	51 516 € 51 516
Effets indési- rables	€	2 240 €	2 240 €	1 405 €	349 € 1 396
Fin de vie	€	23 301 €	23 055 €	16 831 €	17 913 € 22 279
Coût total (non actualisé)	158 286 €	80 469 €	100 992 €	175 752 €	83 893 € 90 929
Coût total (actualisé)	154 694 €	79 060 €	98 710 €	167 212 €	82 850 € 89 174

6.7 Résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel

6.7.1 Résultats principaux de l'évaluation par sous-population

Dans la sous-population épidermoïde, le RDCR de la stratégie pembrolizumab en 1^{ère} ligne versus la stratégie chimiothérapie en 1^{ère} ligne est estimé à 101 023 €/QALY.

Tableau 20 : Résultat de l'ACR (sous-population épidermoïde)

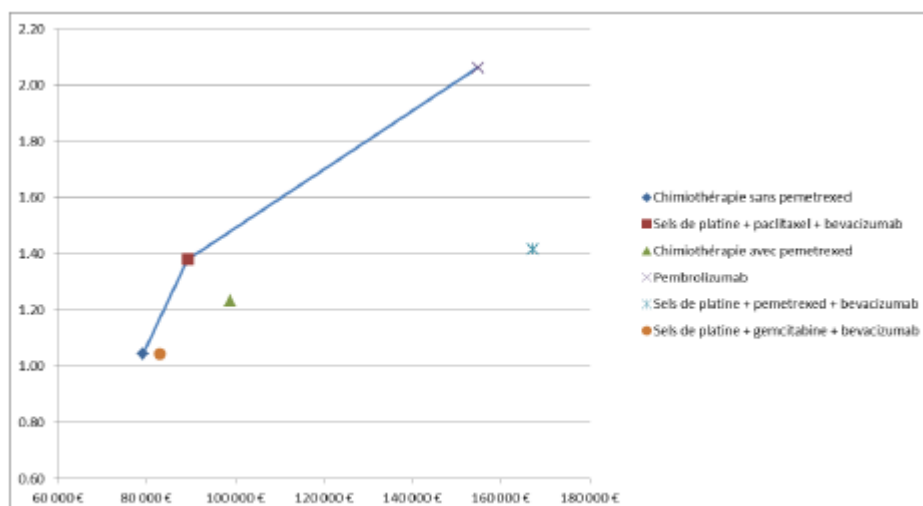
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapie	71 410	0,83	1,21		
Pembrolizumab	145 926	1,57	2,14	80 275	101 023

Dans la sous-population non épidermoïde, la frontière d'efficience est constituée de trois stratégies : pembrolizumab ; chimiothérapie avec bévacicumab et paclitaxel ; chimiothérapie avec bevacizumab. Aucune des stratégies comportant pemetrexed n'est sur la frontière d'efficience. Le RDCR de la stratégie pembrolizumab versus la stratégie chimiothérapie avec bévacicumab et paclitaxel est estimé à 96 172 €/QALY.

Tableau 21 : Résultat de l'ACR (sous-population non épidermoïde)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapie sans pemetrexed	79 060 €	1,04	-
Chimio avec bevacizumab+gemcitabine	82 850 €	1,04	Dominé (dom. stricte)
Chimio avec bevacizumab+paclitaxel	89 174 €	1,38	30 165 €
Chimio avec pemetrexed	98 710 €	1,23	Dominé (dom. stricte)
Pembrolizumab	154 694 €	2,06	96 172 €/QALY
Chimio avec pemetrexed+bevacizumab	167 212 €	1,42	Dominé (dom. stricte)

Figure 8 : frontière d'efficacité pour la sous-population non épidermoïde



6.7.2 Analyse de l'incertitude

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel / Durée de simulation

	Epidermoïde	% de variation du RDCR	Non épidermoïde	% de variation du RDCR
5 ans	115 594 €/QALY	+14%	139 296 €/QALY	+45%
10 ans (référence)	101 023 €/QALY		96 172 €/QALY	
20 ans	99 582 €/QALY	-1%	87 399 €/QALY	-9%

Dans la population épidermoïde, l'industriel conclut que les résultats sont proches de l'analyse de référence. Dans la population non épidermoïde, la frontière d'efficacité n'est pas modifiée mais l'impact de la durée de simulation sur le RDCR est plus marqué.

Taux d'actualisation

	Epidermoïde	% de variation du RDCR	Non épidermoïde	% de variation du RDCR
0%	94 817 €/QALY	-6%	86 068 €/QALY	-10%
4% (référence)	101 023 €/QALY			
6%	104 052 €/QALY	+3%	101 173 €/QALY	+5%

L'industriel conclut que les résultats sont proches de l'analyse de référence. Dans la population non épidermoïde, la frontière d'efficacité n'est pas modifiée.

Choix des comparateurs

L'analyse de référence est fondée sur une comparaison de pembrolizumab en 1^{ère} ligne versus des stratégies incluant pembrolizumab en seconde ligne après une polychimiothérapie. L'ajustement des données issues de Keynote 024 sur le cross-over dans le bras chimiothérapie (uniquement dans la sous-population non épidermoïde) et l'absence de coûts de 2^{nde} ligne permet de comparer pembrolizumab en 1^{ère} ligne versus la situation avant l'arrivée des anti-PD1.

Tableau 22 : RDCR de pembrolizumab en 1^{ière} ligne versus absence de pembrolizumab (sous-population non épidermoïde)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Chimio sans pemetrexed	■ €	0,94	-
Chimio avec bevacizumab+gemcitabine	■ €	0,94	Dominé (dom. Stricte)
Chimio avec bevacizumab+paclitaxel	■ €	1,24	30 165 €
Chimio avec pemetrexed	■ €	1,09	Dominé (dom. Stricte)
Chimio avec pemetrexed+bevacizumab	■ €	1,28	Dominé (dom. étendue)
Pembrolizumab	■ €	2,06	132 178 €/QALY (+37%)*

* Calculs HAS après exclusion des stratégies dominées au sens de la dominance généralisée.

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Population simulée

En considérant les intervalles de confiance des valeurs moyennes des patients français de Key-note 024 pour le poids et la surface corporelle, plutôt que ceux de l'échantillon complet, aucun impact sur le RDCR n'est observé.

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

i. Méthode d'extrapolation des données de survies de l'essai Keynote 024

Plusieurs analyses de sensibilité testent l'impact des choix retenus en matière d'ajustement et d'extrapolation des données.

Tableau 23 : analyses de sensibilité sur le choix des fonctions d'ajustement des données de survie (population épidermoïde)

	Analyse de référence 101 023€/QALY	Hypothèse alternative	RDCR (€/QALY)	% de variation du RDCR
SSP pembro/chimio	KM + Gamma généralisée à S9	KM+exponentielle à S9	99 132	-2%
SSP chimio/pembro	KM+exponentielle à S9	KM + gamma généralisée à S9	99 908	-1%
SG	KM+exponentielle	Log-logistique pembro/chimio et Log-normale chimio/pembro	107 720	+7%
SG	KM+exponentielle	Etude SEER après 5 ans. Rapport des risques instantanés constant	97 311	-4%
Extrapolation des effets traitement SG et SSP	Risques instantanés indépendants	Maintien d'un effet de traitement à 80%	109 523	+8%
		Risques instantanés similaires après 2 ans	165 102	+63%

Tableau 24 : analyses de sensibilité sur le choix des fonctions d'ajustement des données issues de Keynote 024 (population non épidermoïde)

	Analyse de référence 96 172 €/QALY	Hypothèse alternative	RDCR (€/QALY)	% variation du RDCR
SSP pembro/chimio	KM + Weibull à S9	KM+ gamma généralisée à S9	110 727*	+15%
SSP chimio avec pemetrexed /pembro	KM+exponentielle à S9	KM + gamma généralisée à S9	95 714	-
SG pembro/chimio	KM+exponentielle à S22	Log-logistique	85 779*	-11%
SG chimio avec pemetrexed /pembro	KM+exponentielle à S15	Log-normale		
SG	KM+exponentielle	Etude SEER après 5 ans. Rapport des risques instantanés constant	96 659	-
Extrapolation des effets traitement SG et SSP	Risques instantanés indépendants	Maintien d'un effet de traitement à 80%	110 809	+15%
		Risques instantanés similaires après 2 ans	278 525	+190%

* Calculs HAS après exclusion des stratégies dominées au sens de la dominance étendue.

Plusieurs choix méthodologiques ont un impact nul ou limité : le choix des fonctions retenues pour extrapoler la survie SSP et SG, le choix d'un modèle en deux morceaux et le choix de modéliser indépendamment les deux bras (risques instantanés constants).

A contrario, l'hypothèse d'un effet traitement de pembrolizumab sur la durée de simulation a un impact très important. Si la stratégie Pembrolizumab en 1^{ère} ligne n'apporte pas d'effet supplémentaire par rapport à la stratégie chimiothérapie en 1^{ère} ligne après 2 ans (durée de traitement maximale chez les longs répondeurs), le RDCR est augmenté de 63% chez les épidermoïdes et de 190% chez les non épidermoïdes.

- ii. Méthode d'estimation et hypothèse d'extrapolation des HR utilisés pour dériver les courbes de survies non disponibles par Keynote 024 (uniquement population non épidermoïde).
 - Le choix de retenir une hypothèse de HR non constants, au lieu de l'hypothèse d'un HR constant retenue dans l'analyse de référence, réduit le RDCR de pembrolizumab de -19% (77 379 €/QALY, Calculs HAS après exclusion des stratégies dominées au sens de la dominance généralisée).
 - Le choix de retenir le HR issu de la méta-analyse pour estimer l'efficacité relative de la stratégie chimiothérapie avec pemetrexed (avec des HR constants) est en faveur de ce comparateur en augmentant les QALYs (+ 0,14 QALYs), mais pas de manière suffisante pour que cette stratégie revienne sur la frontière d'efficience.

Hypothèse nécessaire au calcul des coûts

i. Hypothèse sur le prix de pembrolizumab

La variation du RDCR est proportionnelle à la variation du prix de pembrolizumab.

Tableau 25 : Analyse déterministe sur le prix de pembrolizumab

	Epidermoïde		Non épidermoïde	
PPTC (€)/ flacon	RDCR (€/QALY)	% de variation	RDCR (€/QALY)	% de variation
██████ € (-50%)	51 247 €/QALY	-49,27%	47 993 €/QALY	-50%
██████ € (-35%)	66 181 €/QALY	-34,49%	62 448 €/QALY	-35%
██████ € (-30%)	71 170 €/QALY	-29,55%	67 276 €/QALY	-30%
██████ € (-15%)	86 104 €/QALY	+14,77%	81 731 €/QALY	-15%
██████ € (référence)	101 023 €/QALY		96 172 €/QALY	
██████ € (+10%)	110 984 €/QALY	+9,9%	105 813 €/QALY	+10%
██████ € (+20%)	120 961 €/QALY	+19,74%	115 687 €/QALY*	+20,3%

* Calculs HAS après exclusion des stratégies dominées au sens de la dominance étendue.

ii. Hypothèse sur la durée de traitement maximale par pembrolizumab en première ligne

L'analyse de référence suppose une durée de traitement jusqu'à progression avec une durée maximale de deux ans. L'impact de cette hypothèse est très fort.

Durée de traitement	Epidermoïde	Non épidermoïde
jusqu'à progression avec une durée maximale de 6 mois	Les résultats de cette analyse ne sont pas rapportés par la Has. L'hypothèse extrême que l'efficacité observée sur les 6 premiers mois sera maintenue sur toute la durée de la simulation ne repose sur aucune donnée.	
jusqu'à progression, sans durée maximale	162 467 €/QALY (+61%)	252 126 €/QALY (+121%)*.
durée observée dans l'essai Key-note 024, sans durée maximale	85 382 €/QALY (-15%)	88 517 €/QALY (-8%).

* Calculs HAS après exclusion des stratégies dominées au sens de la dominance étendue.

iii. Hypothèse sur les traitements de seconde ligne

Les coûts de seconde ligne sont déterminants pour l'estimation du RDCR dans les deux sous-populations.

	Epidermoïde	Non épidermoïde*
Référence	101 023 €/QALY	96 172 €/QALY
Pas de coût de 2^{nde} ligne	168 153 €/QALY (+65%).	153 062 €/QALY (+59%)
Pas de coût de 2^{nde} ligne avec ajustement sur le cross-over	NA	132 178 €/QALY (+37%).

* Calculs HAS après exclusion des stratégies dominées au sens de la dominance étendue.

Sources de données

i. Méthode d'estimation des scores d'utilité à partir des données de l'essai Keynote 024

Deux approches, différentes de celle retenue en analyse de référence (EQ-5D 3L), ont été testées en analyses de sensibilité.

En retenant l'approche « délai avant décès », la baisse de la qualité de vie avant le décès est prise en compte, ce qui a pour conséquence de réduire les QALYs et d'augmenter faiblement le RDCR (103 695 €/QALY, +3% dans la sous-population épidermoïde ; 98 615 €/QALY, +2% dans la sous-population non épidermoïde).

En retenant l'approche EORTC QLQ-C30, le RDCR est réduit (91 043 €/QALY, -10% ; dans la sous-population épidermoïde ; 86 982 €/QALY, -9% dans la sous-population non épidermoïde). L'approche testée consiste à transformer les scores EORTC par la fonction de mapping publiée par Kim et al (2012). Les scores moyens par état du modèle sont plus élevés que ceux estimés à partir de l'EQ-5D.

ii. Source de données pour estimer les scores d'utilité

En modifiant la source de données retenue pour estimer les scores d'utilité (essai Keynote 024) au profit de l'étude de Chouaid et al. (Chouaid, Agulnik, & Goker, 2013), on observe une augmentation du RDCR de pembrolizumab de 11% dans les deux sous-populations.

Les valeurs d'utilité considérées étant plus faibles que les valeurs considérées dans l'analyse de référence, le nombre de QALYs accumulés est plus faible pour chaque stratégie. La baisse relative de QALY est plus forte dans le bras pembrolizumab, puisque les patients restent dans l'état survie post-progression plus longtemps.

iii. Fréquences des événements indésirables

En supposant que toutes les fréquences d'événements indésirables de pembrolizumab soit doublées, l'impact sur le RDCR est faible (103 468 €/QALY, +2,4% dans la sous-population épidermoïde ; 99 610 €/QALY, + 3,6% dans la sous-population non épidermoïde).

c) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

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

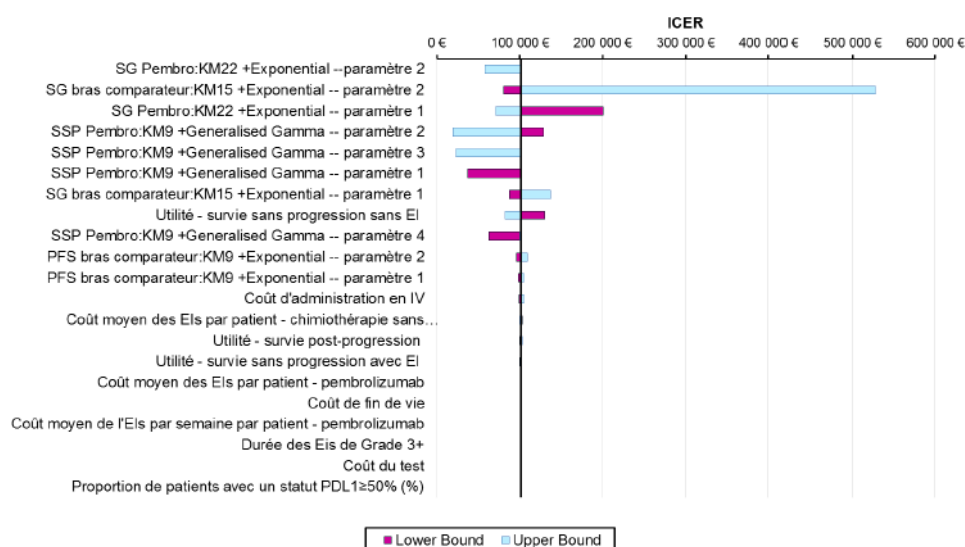
Analyse de sensibilité déterministe

Les tableaux ci-dessous reprennent les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR dans les deux sous-populations d'intérêt.

Dans la sous-population épidermoïde, les variables du modèle ayant l'impact le plus fort sont les paramètres des fonctions retenues pour l'extrapolation de la SG et de la SSP de pembrolizumab et de la chimiothérapie. Les paramètres de la fonction exponentielle sont caractérisés par un intervalle de confiance extrêmement large, en raison du faible nombre de patients épidermoïdes dans l'essai.

Tableau 26 : Analyses de sensibilité déterministes (sous-population épidermoïde).

Analyse principale	RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR			
101 023 €/QALY	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
SG pembro fonction exponentielle Paramètre histologie (IC95%)	-0,336	-1,447 ; 0,775	Dominé	57 322	dominé	-43%
SG chimio fonction exponentielle Paramètre histologie (IC95%)	-0,421	-1,204 ; 0,362	79 771	528 125	-21%	+423%
SG pembro fonction exponentielle Paramètre constant (IC95%)	5,191	4,667 ; 5,715	200 699	70 833	-30%	+99%
SSP pembro fonction gamma. Paramètre 2 (IC95%)	-0,344	-5,547 ; 4,860	128 585	19 181	-81%	+27%
SSP pembro fonction gamma. Paramètre 3 (IC95%)	2,309	-9,809 ; 14,427	102 028	22 472	-78%	+1%
SSP pembro fonction gamma. Paramètre 1 (IC95%)	4,857	3,361 ; 6,353	37 232	100 953	-63%	0%
SG chimio fonction exponentielle Paramètre constant (IC95%)	4,569	4,205 ; 4,933	87 362	136 415	-13%	+35%
U(.) en SSP, sans EI (IC95%)	0,778	0,622 ; 0,934	130 093	82 572	-18%	+29%
SSP pembro fonction gamma Paramètre 4 (IC95%)	0,076	0,959 ; 1,111	62 411	99 975	-38%	-1%
SSP chimio fonction exponentielle Paramètre histologie (IC95%)	-0,587	-1,081 ; -0,093	96 215	109 287	-5%	+8%

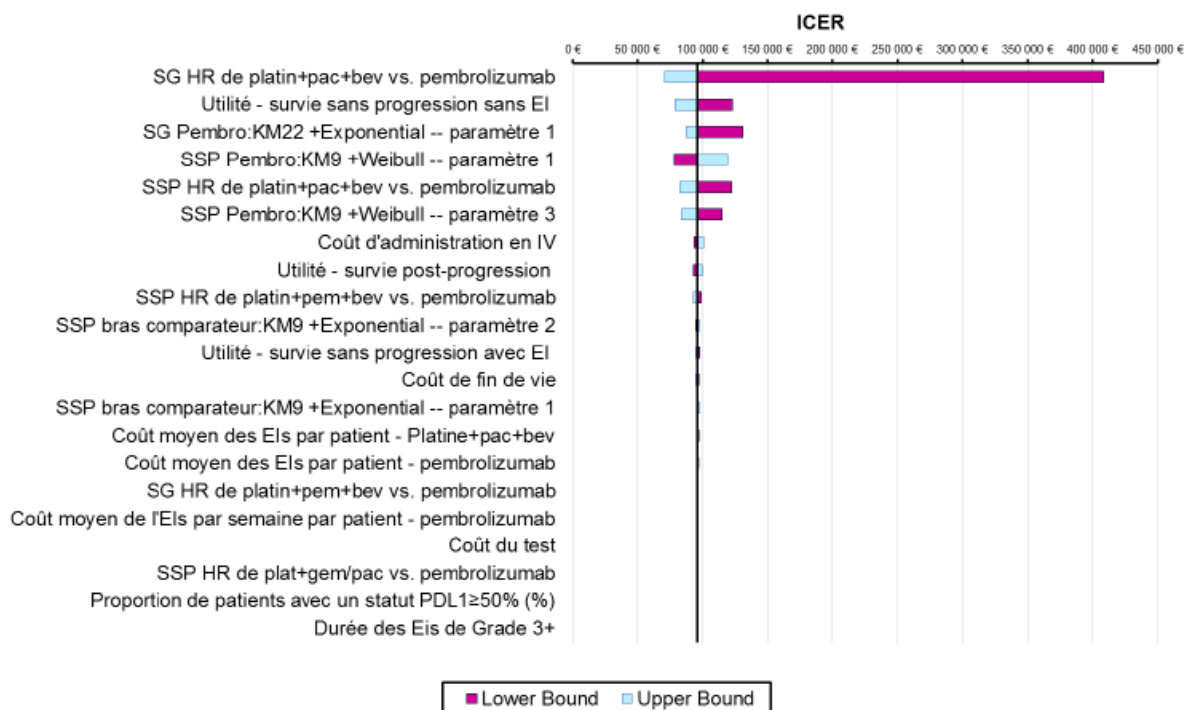
Figure 9 : Graphique de Tornado (sous-population épidermoïde)

Dans la sous-population non épidermoïde, les variables du modèle ayant l'impact le plus fort sont l'effet relatif sur la survie globale de pembrolizumab versus le comparateur fondant l'estimation du RDCR, le score d'utilité sans progression et sans effet indésirable et les paramètres des fonctions retenues pour l'extrapolation de la SG de pembrolizumab.

Tableau 27 : Analyses de sensibilité déterministes (sous-population non épidermoïde)

Analyse principale 96 172 €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
SG HR chimio + bevacizumab + paclitaxel (IC95%)	1,98	1,25 ; 3,13	408 732	70 779	+325%	-26%
U(.) en SSP, sans EI (IC95%)	0,778	0,622 ; 0,934	123 073	78 921	+28%	-18%
SG pembro fonction exponentielle Paramètre constant (IC95%)	5,191	4,667 ; 5,191	130 522	87 398	+36%	-10%
SSP pembro fonction weibull. Paramètre 1 (IC95%)	4,745	4,105 ; 5,385	78 146	119 265	-19%	+24%
SSP HR chimio + bevacizumab + paclitaxel (IC95%)	1,77	1,27 ; 2,47	122 088	82 279	+27%	-14%
SSP pembro fonction weibull. Paramètre 3 (IC95%)	0,385	0,096 ; 0,673	115 094	83 519	+19%	-13%
Coût administration en IV	■	212 ; 669	93 632	100 687	-3%	+5%
Utilité – SPP	0,641	0,513 ; 0,769	93 176	99 367	-3%	+3%
SG HR chimio + pemetrexed + bevacizumab (IC95%)	1,50	0,97 ; 2,35	98 904	92 962	-3%	+3%
SSP chimio fonction exponentielle Paramètre histologie (IC95%)	2,743	2,402 ; 3,085	94 977	97 983	-1%	+2%

Figure 10 : Graphique de Tornado (sous-population non épidermoïde)



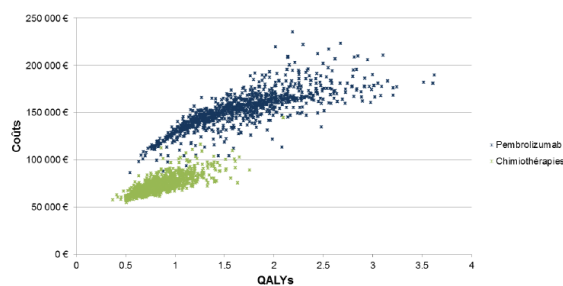
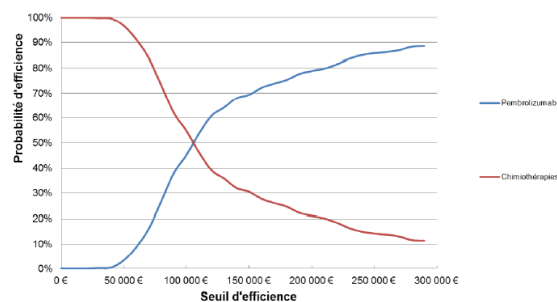
Analyses de sensibilité probabiliste

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

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

- Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle (poids et surface corporelle) : loi normale.
- Les utilités : loi bêta
- La durée des événements indésirables : loi normale
- Les coûts : log-normale, hypothèse erreur standard = 30% de la valeur de référence
- Les paramètres des modèles de survie : loi normale multivariée
- Les HR issus de la méta-analyse : loi log-normale.

Dans la sous-population épidermoïde, l'analyse de sensibilité probabiliste montre que pembrolizumab en 1^{ère} ligne est efficiente à 80% avec un seuil d'environ 215 000€ / QALY.

*Analyse de référence (sous-population épidermoïde)***Figure 11 : plan coût-résultat****Figure 9 : courbe d'acceptabilité**

Dans la sous-population non épidermoïde, l'analyse de sensibilité probabiliste montre que pembrolizumab en 1^{ère} ligne maximise le bénéfice net dans 80% des simulations au seuil de 170 000 € / QALY.

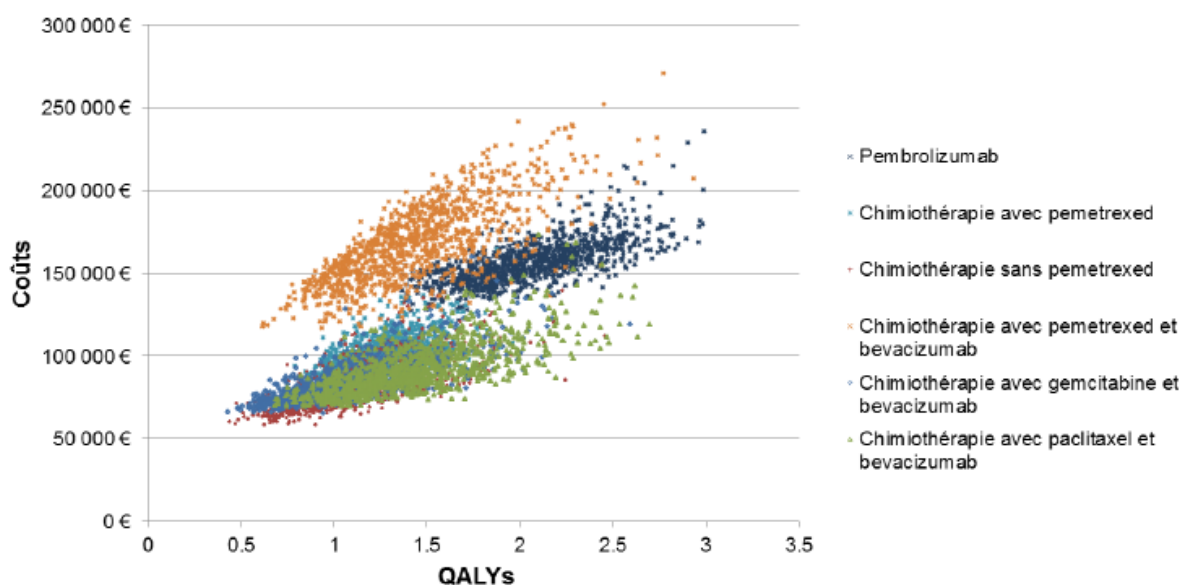
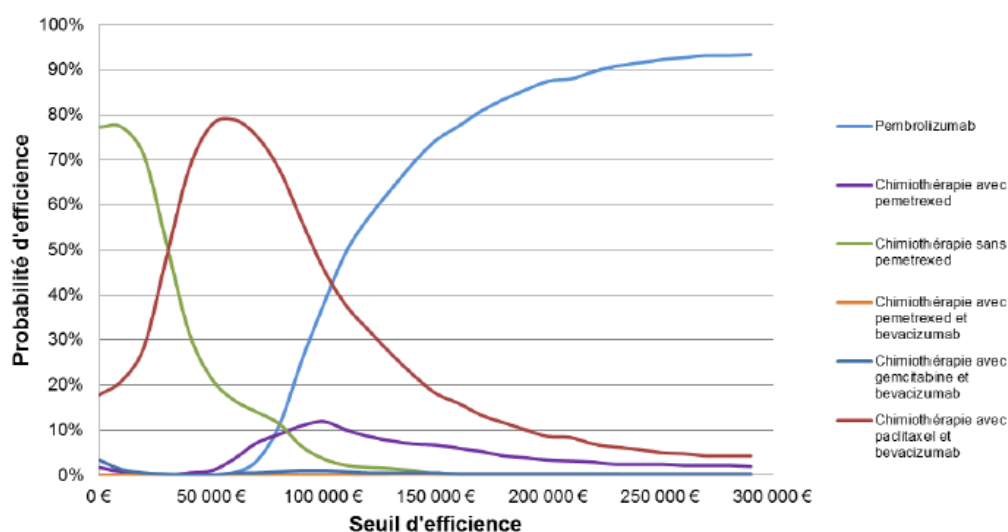
Figure 12 : plan coût-résultat

Figure 9 : courbe d'acceptabilité multi-options

6.7.3 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée sur la population concernée par l'ASMR II revendiquée a permis de montrer que le bénéfice clinique apporté par pembrolizumab en termes d'AVG et de QALY est important, avec plus de 2 ans de survie en moyenne dont les deux tiers sans progression.

Le RDCR de « pembrolizumab puis chimiothérapie » versus « chimiothérapie puis pembrolizumab » est de 101 023€/QALY chez les patients épidermoïdes et de 96 172€/QALY chez les patients non épidermoïdes.

Les résultats des analyses de sensibilité montrent que l'incertitude autour des résultats présentés dans ce rapport vient de plusieurs sources principales : l'estimation et l'extrapolation de la SG, le prix revendiqué pour pembrolizumab, les coûts de 2^{nde} ligne et la durée de traitement.

Pour répondre à cette incertitude, l'industriel apporte plusieurs éléments.

- Il existe peu des données permettant une validation robuste des courbes de survie globale pour pembrolizumab et ses comparateurs. Cependant, en considérant les données disponibles sur des populations comparables, l'industriel conclut que les estimations de SG et SSP dans le modèle semblent acceptables.
- En ce qui concerne la durée du traitement, le choix de modéliser une durée de traitement maximale de 2 ans chez les longs répondeurs est justifié au vu de la précision qui a été apportée au RCP de pembrolizumab (EMA, version anglaise). Il n'est donc pas attendu de prescription en vie réelle après 2 ans.
- Selon l'industriel, l'exclusion des coûts de seconde ligne n'est pas réaliste et n'est pas cohérent avec les données d'efficacité utilisées dans le modèle.

En conséquence, l'ensemble des analyses de sensibilité réalisées confirment la confiance dans les résultats de l'analyse de référence.

L'industriel conclut que la prescription de pembrolizumab dès la première ligne de traitement est une stratégie efficiente par rapport à une mise en place retardée après chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC exprimant fortement le PD-L1 ($\geq 50\%$) et ne présentant pas de mutation EGFR ou ALK.

6.8 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats sont présentés de manière claire et adaptée.

Selon l'analyse de référence dans la sous-population épidermoïde, le RDCR de pembrolizumab versus chimiothérapie est égal à 101 023 €/QALY. Ce résultat correspond à des durées de SSP et de SG associées à pembrolizumab respectivement de 31% et 42% à 2 ans et de 3% et 12% à 5 ans.

Dans la sous-population non épidermoïde, le comparateur qui est sur la frontière d'efficience est l'association chimiothérapie+paclitaxel+bevacizumab. Le RDCR est estimé à 96 137€/QALY. Ce résultat correspond à des durées de SSP et de SG associées à pembrolizumab respectivement de 32% et 53% à 2 ans et de 14% et 22% à 5 ans.

Dans cette sous-population, la simulation conduit à un résultat qui pose question concernant les stratégies comprenant du pemetrexed, qui sont prescrites chez 83% des patients selon les données de parts de marché fournies par l'industriel pour l'impact budgétaire. Sous les hypothèses adoptées par l'industriel, les stratégies avec pemetrexed sont dominées, y compris en retenant la réduction de 43% sur le prix, attendue en juillet 2017 (analyse de sensibilité réalisée par le SEESP).

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Aucune des analyses présentées ne modifie la frontière d'efficience. En revanche, certains choix méthodologiques influencent fortement le RDCR et il existe une incertitude sur la mesure de certaines valeurs entrées dans le modèle.

Incertitude structurelle

De nombreuses analyses de sensibilité sont présentées pour explorer l'incertitude structurelle. Les analyses présentées par l'industriel sur les principales hypothèses de modélisation permettent d'identifier les hypothèses qui ont le plus d'influence sur les résultats.

- Le choix de ne retenir comme comparateurs que des stratégies impliquant pembrolizumab en 2^{de} ligne est à prendre en compte pour interpréter le résultat. Les anti-PD1 en seconde ligne sont sur la frontière d'efficience lorsque pembrolizumab n'est pas disponible en 1^{ère} ligne. Il n'est pas garanti que l'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne ne conduise pas à la dominance de la stratégie de 2^{de} ligne, ce qui signifierait qu'elle ne serait plus le comparateur pertinent pour estimer le RDCR de pembrolizumab en 1^{ère} ligne. En l'absence du comparateur « stratégie sans anti-PD1 », il n'est pas possible d'infirmer ou de confirmer cette option. Cependant, l'industriel présente une analyse de sensibilité qui permet d'estimer l'impact sur le RDCR de la dominance des stratégies avec pembrolizumab en 2^{de} ligne : le RDCR augmente de 37% (uniquement disponible sur la population non épidermoïde).
- Le choix d'extrapoler l'effet traitement de pembrolizumab sur la durée totale de simulation repose sur des données insuffisantes pour confirmer l'hypothèse d'un effet rémanent (47 patients, avec une durée de suivi jusqu'à 11 mois – durée médiane de suivi 3,8 mois). Supprimer l'effet de pembrolizumab sur la SSP et sur la SG après 2 ans (durée maximale de traitement chez les longs répondeurs) double le RDCR dans la sous-population non épidermoïde (+190%) et augmente le RDCR de 63% dans la sous-population épidermoïde. Une hypothèse modérée de réduction de 20% sur l'effet traitement se traduit par une augmentation du RDCR de 15% et 8% respectivement dans les deux sous-populations.

La durée de traitement est un élément influençant fortement la valeur du RDCR. Elle est modélisée sur la base de deux hypothèses : la poursuite du traitement jusqu'à progression et un arrêt de traitement pour les longs répondeurs à 2 ans.

- L'hypothèse d'arrêt du traitement à la progression ne correspond pas à l'observation dans l'essai KEYNOTE 024. D'une part, la durée médiane d'exposition au traitement observée dans l'essai (124 jours) est inférieure à la durée médiane de SSP (10,3 mois). D'autre part, 15% des patients ont reçu au moins une dose après progression. Cette hypothèse semble conduire à une surestimation des coûts de pembrolizumab en L1, puisqu'en adoptant la durée de traitement observée dans l'essai, le RDCR est réduit de respectivement 8% et 15% dans les deux sous-populations.
- L'hypothèse posée sur les longs répondeurs a un impact important et favorable à la stratégie de 1^{ère} ligne (+121% pour les non épidermoïdes ; +61% pour les épidermoïdes). Si le choix retenu par l'industriel est cohérent avec le RCP, son application en vie réelle devra être confirmée.

Incertitude paramétrique

Aucune des analyses de sensibilité déterministes réalisées ne modifie la frontière d'efficience.

Les paramètres des modèles statistiques permettant d'extrapoler les survies dans les deux bras sont soumis à une incertitude très forte en raison des faibles effectifs de l'essai, ce qui génère des intervalles de confiance autour des paramètres extrêmes dans la population épidermoïde et importants dans la population non épidermoïde. Concernant plus spécifiquement la survie globale, l'utilisation de données non matures (durée médiane de survie non atteinte) est également une source d'incertitude importante dans l'évaluation de ces paramètres.

- L'incertitude statistique sur les paramètres des modèles paramétriques retenus est extrêmement forte dans la population épidermoïde et se traduit par une fourchette du RDCR comprise entre 19 181 €/QALY (-81%) et dominé.
- Bien que plus modérée, l'incertitude statistique sur les paramètres des modèles paramétriques retenus reste non négligeable dans la population non épidermoïde. La fourchette du RDCR estimé est comprise entre 78 146 €/QALY (-19%) et 130 522 €/QALY (+36%).

Dans la sous-population non épidermoïde, la principale source d'incertitude est l'estimation de l'effet traitement relatif de pembrolizumab versus l'association chimiothérapie+paclitaxel+bevacizumab (comparateur permettant d'estimer le RDCR). L'incertitude sur la SG conduit à un RDCR compris entre 70 7798 (-26%) et 408 732 (+ 325%). L'incertitude sur la SSP conduit à un RDCR compris entre 82 279 (-14%) et 122 088 (+ 27%).

Sur l'ensemble des variables du modèle, l'incertitude paramétrique sur la valeur du RDCR est importante.

- Dans la population épidermoïde, réduire l'incertitude paramétrique sur l'efficience de pembrolizumab, jusqu'à atteindre une probabilité de 80% de maximiser le bénéfice net, nécessite de consentir à payer 215 000 €/QALY, soit une augmentation de 113% du RDCR.
- Dans la population non épidermoïde, réduire l'incertitude paramétrique sur l'efficience de pembrolizumab, jusqu'à atteindre une probabilité de 80% de maximiser le bénéfice net, nécessite de consentir à payer 170 000 €/QALY, soit une augmentation de 77% du RDCR

Le coût de traitement de pembrolizumab

Dans les deux sous-populations, le coût d'acquisition de pembrolizumab représente respectivement ■■■% et ■■■% du coût total de la stratégie de 1^{ère} ligne et ■■■% et ■■■% de la stratégie de 2^{nde} ligne. Le coût de traitement par pembrolizumab peut donc modifier de manière importante le RDCR au travers de la durée de traitement et du prix de pembrolizumab.

Concernant la durée de traitement, le respect de la durée maximale de 2 ans en vie réelle est une condition de l'efficience du produit (cf. analyse ci-dessus). L'analyse de la méthode appliquée pour

estimer les coûts de progression a montré qu'il existait un doute sur une possible surestimation de la durée de traitement en 2^{nde} ligne. Le SEESP a réalisé une analyse de sensibilité afin d'en tester l'impact : en réduisant la durée de traitement post-progression de 20%, le RDCR est augmenté de 16%.

Plus précisément, la sensibilité du RDCR [REDACTED]

Population épidermoïde : [REDACTED]

Population non épidermoïde : [REDACTED]

► Conclusion

Dans la sous-population épidermoïde, la simulation à long terme des courbes de survie est trop incertaine pour fonder une évaluation économique robuste, comme en témoignent les variations autour du RDCR observées dans les analyses de sensibilité.

Dans la sous-population non épidermoïde, cette incertitude paramétrique est plus modérée, mais reste importante. La principale source d'incertitude paramétrique dans cette sous-population est l'estimation de l'effet relatif de pembrolizumab versus l'association chimiothérapie+paclitaxel+bevacizumab issues de la méta-analyse. Cette incertitude est extrême sur l'estimation de la survie globale, qui repose pour pembrolizumab sur des données non matures de l'essai Keynote 024. Par ailleurs, considérant les choix méthodologiques retenus dans le modèle, il est vraisemblable que le RDCR présenté par l'industriel soit sensiblement sous-estimé.

7. Annexe 5 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-résultat dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses.

Dans le cas présent, plusieurs données du modèle d'impact budgétaire sont extraites des modèles d'efficience (durées de traitement moyennes, les fréquences d'événements indésirables, les coûts) et ont été discutées dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-résultat. Les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire.

7.1 Objectif de l'analyse proposée

Dans le cadre de la demande d'extension d'indication, l'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction, dans le panier de soins remboursables, de pembrolizumab en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment fortement PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

Une analyse complémentaire a été réalisée à la demande de la HAS pour estimer le coût total de la prescription de pembrolizumab chez les patients éligibles (PD-L1 $\geq$ 50% sans mutation) et chez les patients éligibles uniquement en 2nde ligne (1% $\leq$ PD-L1 $\leq$ 49%).

Analyse HAS

L'objectif n'est pas correctement formulé. Dans ce dossier, l'analyse d'impact budgétaire doit viser à estimer les conséquences financières de l'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne.

Il semble cependant que les résultats présentés correspondent bien à cet objectif.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

7.2.1 Perspective et horizon temporel

L'industriel adopte la perspective de l'assurance maladie obligatoire.

L'horizon temporel retenu est de 3 ans, en supposant que l'année 1 débute à la publication de l'inscription sur la liste en sus de la tarification à l'activité de l'extension d'indication de pembrolizumab.

Analyse HAS

La perspective est conforme.

Le choix d'un horizon temporel à 3 ans est acceptable.

7.2.2 Population d'analyse et population cible

Population d'analyse de l'AIB

La population d'analyse est définie sur l'ensemble des patients atteints de CBNPC de stade IV ou avec une récurrence métastatique, exprimant le PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) et éligibles à un traitement par pembrolizumab en 1^{ère} ligne.

Les patients porteurs d'une mutation EGFR ou ALK ne sont pas considérés dans la population d'analyse dans la mesure où ils ne seront pas impactés par l'extension d'indication.

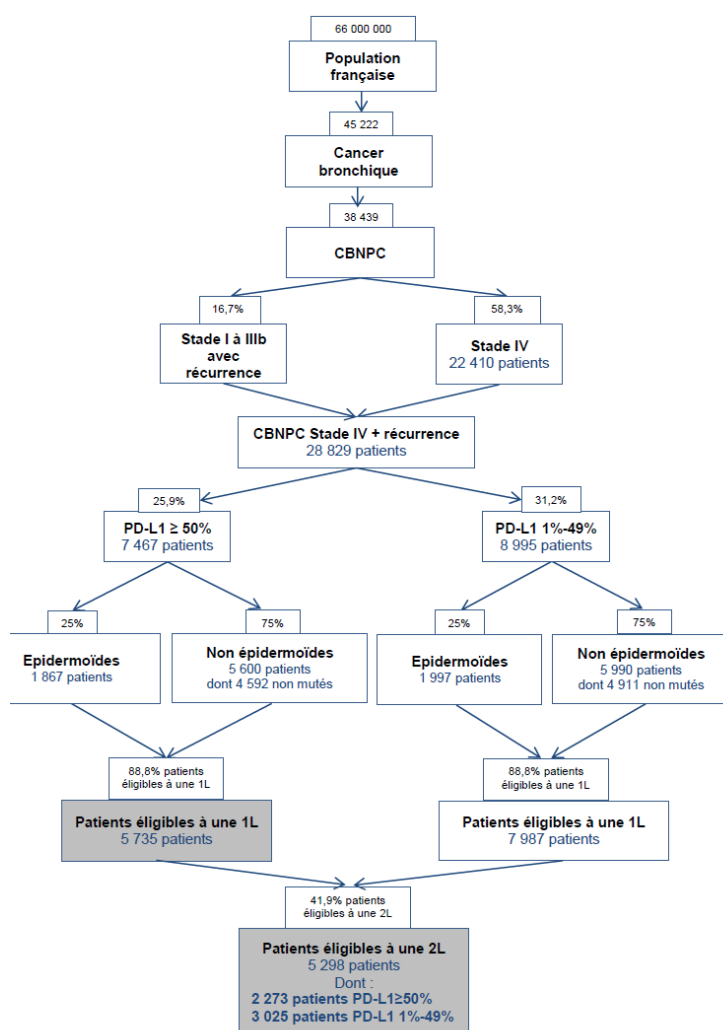
Population cible

Chaque année, il est estimé que 5 735 patients adultes exprimant fortement le PD-L1 sont éligibles à un traitement par pembrolizumab en première ligne. Parmi ces patients, 2 273 patients sont éligibles à un traitement de seconde ligne, soit par pembrolizumab s'ils n'ont pas reçu ce traitement en 1^{ère} ligne, soit par un autre traitement (cf. Figure 13).

Population simulée

L'industriel a simulé deux cohortes de patients exprimant fortement le PD-L1 dans le modèle : une cohorte correspondant à la population incidente éligible à pembrolizumab en L1, soit 5 735 patients par an, et une cohorte correspondant à la population incidente éligible à une seconde ligne.

Figure 13 : Estimation de la population cible (Source : Impact budgétaire, Industriel, janvier 2017)



Analyse HAS

Le choix de simuler deux cohortes porte à confusion (une cohorte de 1^{ère} ligne et une cohorte de 2^{nde} ligne). S'il permet d'estimer un impact budgétaire par année, ce calcul est artificiel puisqu'il repose sur une répartition arbitraire des lignes de traitement reçues par un même patient sur deux années différentes.

Il aurait été préférable de simuler chaque année une cohorte de patients éligibles à pembrolizumab en 1^{ère} ligne (5 735 patients PD-L1≥50% sans mutation EGFR ou ALK). Chacun de ces patients pouvant recevoir plusieurs lignes de traitement.

Les sources de données et la méthode d'estimation de la totalité de la population incidente sont présentées.

L'estimation de la population cible repose sur des proportions issues de plusieurs sources et doivent être considérées comme des hypothèses à confirmer en vie réelle. En particulier : l'estimation de la proportion de patients exprimant le ligant PD-L1 (source : Keynote 024) et l'estimation des patients éligibles à une première ou à une seconde ligne de traitement (source : avis CT Opdivo, février 2016).

7.2.3 Scénarii comparés

Le scénario évalué est une stratégie dans laquelle pembrolizumab est disponible en 1^{ère} ligne (stratégie avec pembrolizumab)

Les auteurs considèrent un scénario de référence dans lequel pembrolizumab n'est pas disponible en 1^{ère} ligne, mais uniquement en 2^{nde} ligne (stratégie sans pembrolizumab).

Les traitements sans pembrolizumab éligibles en première ou seconde ligne dépendent du type histologique des patients.

Plusieurs hypothèses ont été faites, après justification.

- Les sels de platine ont été considérés équivalents entre eux (cisplatine et carboplatine).
- Les chimiothérapies à base de sels de platines sans pemetrexed ont été regroupées (sel de platine + gemcitabine/vinorelbine/docétaxel/paclitaxel).
- Chez les patients non épidermoïdes, les associations carboplatine+paclitaxel+bevacizumab et carboplatine+gemcitabine+bevacizumab ont été exclues en raison de fréquences d'utilisations faibles (entre ■% et ■% pour les deux trithérapies).
- Les chimiothérapies de 2^{nde} ligne ont été considérées équivalentes entre elles (docétaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine).

Tableau 28 : Comparateurs retenus dans l'analyse

	Scénario évalué		Scénario de référence	
	Epidermoïde	Non épidermoïde	Epidermoïde	Non épidermoïde
Ligne 1	Pembrolizumab (uniquement PD-L1≥50%) Chimiothérapie à base de sels de platine, sans pemetrexed	Pembrolizumab (uniquement PD-L1≥50%) Chimiothérapie à base de sels de platine - sans pemetrexed - avec pemetrexed - avec pemetrexed et bevacizumab Possibilité de traitement de maintenance par pemetrexed	Chimiothérapie à base de sels de platine, sans pemetrexed	Chimiothérapie à base de sels de platine - sans pemetrexed - avec pemetrexed - avec pemetrexed et bevacizumab Possibilité de traitement de maintenance par pemetrexed
Ligne 2	Immunothérapie anti PD1* Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne** Erlotinib	Immunothérapie anti PD1* Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne** Erlotinib Pemetrexed	Immunothérapie anti PD1* Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne** Erlotinib	Immunothérapie anti PD1* Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne** Erlotinib Pemetrexed

* Immunothérapie anti-PD1 de seconde ligne chez les patients exprimant PD-L1 : pembrolizumab ou nivolumab

** Chimiothérapie de 2^{nde} ligne, en monothérapie : docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine.

Analyse HAS

Le choix de la situation de référence est adapté.

Les hypothèses concernant le choix des comparateurs sont justifiées et adaptées à l'AIB.

7.2.4 Méthode et hypothèses

La méthode consiste à appliquer aux deux cohortes incidentes chaque année, entre 2017 et 2019, un coût moyen par patient en fonction des parts de marché des différentes options thérapeutiques disponibles en fonction de la ligne de traitement.

L'analyse d'impact budgétaire proposée est basée sur l'estimation des durées de traitement et des coûts du modèle médico-économique et repose sur les hypothèses et les données d'entrée du modèle.

Analyse HAS

La modélisation des durées de traitement repose sur les mêmes sources de données et les mêmes méthodes que celles utilisées dans l'analyse de l'efficience présentée précédemment.

Les réserves énoncées dans le cadre de l'analyse de l'efficience, concernant notamment la durée de traitement en 2^{ème} ligne, s'appliquent à l'analyse d'impact budgétaire.

7.2.5 Parts de marché

Hypothèses communes à tous les scénarios :

- Dans la population non épidermoïde, les parts de marché des associations carboplatine+bevacizumab+paclitaxel/gemcitabine sont attribuée à l'association sels de platine+bevacizumab+pemetrexed.
- ■ % des patients PD-L1 $\geq$ 50% traités en 1^{ère} ligne sont éligibles à une 2^{ème} ligne. Ce taux d'éligibilité est justifié sur la base d'études observationnelles (LENS, ESCAP et FRAME présentant des taux respectivement de ■ ; ■ et ■).
- En 2^{ème} ligne, les parts de marché des différentes chimiothérapies conservent leur proportion d'utilisation, mais leur part globale diminue avec l'augmentation des parts de marché des anti-PDL1.
- Concernant les parts de marché des anti-PD1, pour l'année 1, elles sont estimées à partir des parts de marché de nivolumab, observées dans l'étude MSD-CBNPC menée sur une période pendant laquelle nivolumab était disponible dans le cadre du dispositif post-ATU (■ de part de marché en 2016 chez les épidermoïdes et ■ % chez les non-épidermoïdes ; ■ toute histologie confondue). Cette étude est utilisée également pour estimer la pénétration sur le marché de pembrolizumab en première ligne.

Hypothèses fondant les estimations de parts de marché dans le scénario de référence

Les parts de marché actuelles du scénario de référence ont été estimées à partir de l'étude MSD-CBNPC, réalisée auprès de 98 médecins, qui ont inclus 1342 patients entre le 14 juin et le 19 juillet 2016.

Population épidermoïde

En 1^{ère} ligne, les parts de marché observées en 2016 sont supposées constantes sur les trois années modélisées.

En 2^{nde} ligne, parmi les patients éligibles à une 2^{ème} ligne, il est fait l'hypothèse :

- que les parts de marché observées en 2016 pour nivolumab vont se répartir à parts égales entre nivolumab et pembrolizumab sur les trois années modélisées ;
- d'un gain de part de marché des anti-PD1 sur la période avec ■ % en année 1, ■ % en année 2 et ■ % en année 3.
- Les parts de marché restantes (■ % en années 1, ■ % en année 2, ■ % en année 3) se répartissent entre chimiothérapie et erlotinib selon les proportions observées en 2016 (■ % / ■ %).

Population non épidermoïde

En 1^{ère} ligne, les parts de marché observées en 2016 sont supposées constantes sur les trois années modélisées.

En 2^{nde} ligne, parmi les patients éligibles à une 2^{ème} ligne, il est fait l'hypothèse :

- que les parts de marché pour nivolumab au sein de la classe des anti-PD1 (■ %) seront inférieures à celles de pembrolizumab (■ %), en raison du RCP de nivolumab qui précise qu'une plus grande proportion de patients non épidermoïdes est décédée au cours des trois premiers mois dans le bras nivolumab (■ %) que dans le bras docétaxel (■ %) ;
- d'un gain de part de marché des anti-PD1 sur la période avec ■ % en année 1, ■ % en année 2 et ■ % en année 3.
- Les parts de marché restantes (■ % en années 1, ■ % en année 2, ■ % en année 3) se répartissent entre chimiothérapie, pemetrexed et erlotinib selon les proportions observées en 2016 (■ % / ■ % / ■ %).

Tableau 29 : Parts de marché dans le scénario de référence (population d'analyse TPS≥50%)

	Stratégie	PDM actuelles	Année 1	Année 2	Année 3
EPIDERMOÏDE	1 ^{ère} ligne				
	Chimiothérapie à base de sels de platine	■ %	■ %	■ %	■ %
	2 ^{nde} ligne				
	Pembrolizumab	■ %	■ %	■ %	■ %
	Nivolumab	■ %	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne	■ %	■ %	■ %	■ %
NON EPIDERMOÏDE	Erlotinib	■ %	■ %	■ %	■ %
	Non éligible 2 ^{ème} ligne	■ %	■ %	■ %	■ %
	1 ^{ère} ligne				
	Chimiothérapie à base de sels de platine	■ %	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine + pe-metrexed+bevacizumab	■ %	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine+pemetrexed	■ %	■ %	■ %	■ %
	2 ^{nde} ligne				
	Pembrolizumab	■ %	■ %	■ %	■ %
	Nivolumab	■ %	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne	■ %	■ %	■ %	■ %
	Pemetrexed	■ %	■ %	■ %	■ %
	Erlotinib	■ %	■ %	■ %	■ %
	Non éligible 2 ^{ème} ligne	■ %	■ %	■ %	■ %

Hypothèses fondant les estimations de parts de marché dans le scénario introduisant pembrolizumab en 1^{ière} ligne.

L'industriel suppose que, la première année, seuls les traitements de première ligne pour les patients éligibles à pembrolizumab (cohorte 1^{ère} ligne) sont modifiés. La cohorte de 2^{nde} ligne incidente la première année n'est pas impactée par l'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne ; ils sont tous naïfs de traitement par pembrolizumab et peuvent recevoir un anti-PD1 selon les indications actuelles.

A partir de la 2^{nde} année, les deux cohortes sont impactées. La cohorte de 1^{ère} ligne, dont tous les patients sont éligibles à pembrolizumab et la cohorte de 2^{nde} ligne, incluant des patients préalablement traités par pembrolizumab en année 1 et qui ne sont donc plus éligibles à un anti-PD1.

Population épidermoïde

En 1^{ère} ligne, il est fait l'hypothèse que la dynamique de pénétration de marché de pembrolizumab à l'année 1 chez les patients qui expriment fortement PD-L1 sera identique à celle observée pour nivolumab en seconde ligne toute histologie confondue soit ■ % de parts de marché. Une dynamique de progression de ■ % par an est appliquée pour l'année 2 (■ %) et pour l'année 3 (■ %).

Les parts de marché restantes sont attribuées aux chimiothérapies sans pemetrexed.

En 2^{nde} ligne, parmi les patients éligibles à une 2^{nde} ligne, il est fait l'hypothèse :

- que les patients PD-L1≥50% ayant reçu pembrolizumab en L1 (■ % des patients PD-L1≥50%) ne reçoivent pas d'anti-PD1 en L2.

- que les parts de marché de la classe des anti-PD1 vont se répartir à parts égales entre nivolumab et pembrolizumab sur les trois années modélisées ;
- d'un gain de part de marché des anti-PD1 sur la période avec ■ % en année 1, ■ % en année 2 et ■ % en année 3.
- Les parts de marché restantes (■ % en années 1, ■ % en année 2, ■ % en année 3) se répartissent entre chimiothérapie de 2^{nde} ligne et erlotinib selon les proportions observées en 2016 (■ % / ■ %).
- A partir de l'année 2, les patients éligibles à une 2^{ème} ligne ayant reçu pembrolizumab en 1^{ère} ligne l'année précédente reçoivent une chimiothérapie à base de sels de platine en 2^{ème} ligne.

Population non épidermoïde

En 1^{ère} ligne, il est fait l'hypothèse :

- que la dynamique de pénétration de marché de pembrolizumab sera identique à celle observée pour nivolumab en seconde ligne toute histologie confondue soit ■ % de parts de marché). Une dynamique de progression de ■ % par an est appliquée pour l'année 2 (■ %) et pour l'année 3 (■ %) ;
- que les parts de marché restantes (■ % en année 1, ■ % en année 2 et ■ % en année 3) se répartissent entre chimiothérapie sans pemetrexed, chimiothérapie avec pemetrexed et chimiothérapie avec pemetrexed et bevacizumab selon les proportions observées en 2016 (■ % / ■ % / ■ %).

En 2^{nde} ligne, parmi les patients éligible à une 2^{nde} ligne, il est fait l'hypothèse :

- que les parts de marché pour nivolumab au sein de la classe des anti-PD1 (■ %) seront inférieures à celles de pembrolizumab (■ %), en raison du RCP de nivolumab qui précise qu'une plus grande proportion de patients non épidermoïdes est décédée au cours des trois premiers mois dans le bras nivolumab (■ %) que dans le bras docétaxel (■ %) ;
- d'un gain de part de marché des anti-PD1 sur la période avec ■ % en année 1, ■ % en année 2 et ■ % en année 3.
- Les parts de marché restantes (■ % en années 1, ■ % en année 2, ■ % en année 3) se répartissent entre chimiothérapie de 2^{nde} ligne, pemetrexed et erlotinib selon les proportions observées en 2016 (■ % / ■ % / ■ %).
- A partir de l'année 2, les patients éligibles à une 2^{ème} ligne ayant reçu pembrolizumab en 1^{ère} ligne l'année précédente reçoivent soit une chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans pemetrexed soit avec pemetrexed et bevacizumab en 2^{ème} ligne selon les proportions observées en 2016 (■ % / ■ % / ■ %).

Tableau 30 : Parts de marché dans le scénario avec pembrolizumab en 1^{ère} ligne (population d'analyse TPS≥50%)

Stratégie		Année 1	Année 2	Année 3
EPIDERMOÏDE	1 ^{ère} ligne			
	Chimiothérapie à base de sels de platine	■ %	■ %	■ %
	Pembrolizumab	■ %	■ %	■ %
	2 ^{nde} ligne			
	Pembrolizumab	■ %	■ %	■ %
	Nivolumab	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne	■ %	■ %	■ %

NON EPIDERMOÏDE	Erlotinib	■ %	■ %	■ %
	Non éligible	■ %	■ %	■ %
	1 ^{ère} ligne			
	Pembrolizumab	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine + pemetrexed+bevacizumab	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine+pemetrexed	■ %	■ %	■ %
	2 ^{nde} ligne			
	Pembrolizumab	■ %	■ %	■ %
	Nivolumab	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine + pemetrexed+bevacizumab	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie à base de sels de platine+pemetrexed	■ %	■ %	■ %
	Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne	■ %	■ %	■ %
	Pemetrexed	■ %	■ %	■ %
	Erlotinib	■ %	■ %	■ %
	Non éligibles à une 2 ^{ème} ligne	■ %	■ %	■ %

Analyse HAS

La distinction de deux cohortes de 1^{ère} et 2^{nde} ligne conduit à répartir de manière artificielle les lignes de traitement sur deux années différentes (les patients éligibles à une 2^{ème} ligne sont traités pour une 1^{ère} ligne en année n et reçoivent leur 2^{ème} ligne en année n+1).

Les conséquences de ce choix méthodologique sur l'estimation de l'impact budgétaire ne sont pas connues.

L'estimation des parts de marché repose sur des hypothèses qui devront être vérifiées en condition réelle d'utilisation, notamment concernant l'équivalence entre la pénétration du marché par pembrolizumab en 1^{ère} ligne de traitement et nivolumab en deuxième ligne de traitement.

Il est à noter que le taux d'éligibilité à une 2^{nde} ligne dans l'analyse d'impact budgétaire est inférieur au taux retenu dans l'analyse de l'efficience. Ce choix n'a pas été suffisamment discuté par les auteurs.

7.2.6 Populations rejointes simulées par le modèle

A partir des estimations de la population incidente de patients exprimant fortement PD L1 (■ patients éligibles à pembrolizumab dès la 1^{ère} ligne) et des parts de marché adoptées par l'industriel, la population rejointe totale de pembrolizumab, dans l'indication des patients PD-L1≥50% sans mutation, est estimée à ■ patients sur 3 années, dont ■% recevront pembrolizumab en première ligne.

Tableau 31 : Populations rejointes et lignes de traitement sur 3 ans

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Pembrolizumab en première ligne				
Pembrolizumab en deuxième ligne				
Nivolumab en deuxième ligne				
Somme anti PD-L1				
Chimiothérapies à base de sels de platine				
Sels de platine+ bevacizumab + pemetrexed				
Sels de platine+pemetrexed				
Chimiothérapies de deuxième ligne				
Erlotinib				
Pemetrexed				
TOTAL (Lignes de traitements)				

7.3 Mesure et valorisation des coûts

Méthode

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts du test d'IHC PD-L1, aux coûts d'acquisition et d'administration des traitements, aux coûts de co-médication pour les chimiothérapies à base de sels de platine et aux coûts de prise en charge des événements indésirables.

Afin de prendre en compte le changement de perspective par rapport à l'analyse médico-économique, les estimations du coût de consultations ont été modifiées afin de ne retenir que la part AMO (hors dépassement d'honoraire) et la valorisation des séjours hospitaliers a été faite sur la base du tarif T2A et non du coût issu de l'ENCC.

Plusieurs hypothèses supplémentaires sont posées.

- Le coût du test n'a pas été considéré dans l'analyse d'impact budgétaire, considérant qu'il est attendu que ce test se fasse à terme en routine pour tous les patients et qu'il sera majoritairement réalisé au sein des plates-formes INCa dans sa première phase de diffusion (coût nul pour l'assurance maladie). Un scénario est proposé pour prendre en compte le coût d'introduction de ces tests quel que soit le financeur.
- Une perte de reliquat de 19% est considérée pour estimer le coût de pembrolizumab en seconde ligne.
- Les durées moyennes de traitement sont issues des extrapolations des modèles médico-économiques de première et seconde ligne soumis pour pembrolizumab.

Coût total moyen par traitement en fonction des lignes de traitement

Tableau 32 : Coût total moyen par traitement (thérapies de première ligne)*

	Nombre de cycles	Coûts d'administration (en euros)	EPO & Anti emetic	Coûts des EI (en euros)	Coût d'acquisition (en euros)	Total (en euros)
Pembrolizumab en première ligne						125 247€
Chimiothérapies à base de sels de platine						5 159€
Sels de platine+Pemetrexed						13 845€
Sels de platine +Bevacizumab+Pemetrexed						14 924€
Maintenance :						
Pemetrexed						10 347€
Bevacizumab						18 710€
Pemetrexed+Bevacizumab						51 833€

*En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Tableau 33 : Coût total moyen par traitement (thérapies de seconde ligne)*

	Nombre de cycles	Coûts d'administration (en euros)	EPO & Anti emetic	Coûts des EI (en euros)	Coût d'acquisition (en euros)	Total (en euros)
Pembrolizumab en deuxième ligne						78 379€
Nivolumab en deuxième ligne						66 604€
Chimiothérapies de 2ème ligne						2 262€
Erlotinib						16 162€
Pemetrexed						9 876€
Chimiothérapies à base de sels de platine						5 159€
Sels de platine+Pemetrexed						13 845€
Sels de platine +Bevacizumab+Pemetrexed						14 924€

*En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Analyse HAS

Il est attendu que l'impact des hypothèses sur les durées de traitement par un anti-PD1 (pembrolizumab en 1^{ère} ligne et pembrolizumab ou nivolumab en 2nde ligne) soit important considérant les coûts d'acquisition de ces thérapies (Impact budgétaire xxxx % en année 2 sans durée maximale de traitement pour les longs répondeurs). Ces durées de traitement devront être documentées en vie réelle.

La généralisation des tests anti-PD1 est une conséquence de l'arrivée sur le marché des anti-PD1. Son impact sur l'impact budgétaire est néanmoins relativement faible (1% environ).

A la différence de l'analyse d'efficience, les coûts n'ont pas été actualisés, ce qui est conforme à la conduite d'une AIB.

7.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Il est attendu que l'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne de traitement se traduise, dans un premier temps, par une réduction des parts de marché des traitements standards de 1^{ère} ligne, puis, dans un second temps, par une réduction des parts de marché des anti-PD1 de 2^{nde} ligne, quand les patients préalablement traités par pembrolizumab auront progressés.

Sur la première ligne, l'introduction de pembrolizumab chez les patients PD-L1≥50% se solde par un surcoût de ■■■■ € sur trois ans, partiellement compensé par une réduction du coût des autres thérapies de 1^{ère} ligne de ■■■■ €.

L'introduction de pembrolizumab en 1^{ère} ligne modifie la prise en charge de 2^{nde} ligne pour les patients PDL1≥50% traités par pembrolizumab en 1^{ère} ligne :

- ils ne peuvent plus être traités par un anti-PD1 de 2^{nde} ligne, ce qui se traduit par une réduction de ■■■■ € sur deux années ;
- le protocole de 2^{nde} ligne (hors anti-PD1) est modifié. Les stratégies chimiothérapie de 2^{nde} ligne (pemetrexed, erlotinib) sont remplacées par les chimiothérapies à base de sels de platine avec ou sans pemetrexed, ce qui se traduit par une réduction de ■■■■ M€ sur deux années.

L'impact budgétaire total de l'arrivée de pembrolizumab en 1^{ère} ligne est donc de ■■■■ M€ cumulés à 3 ans.

Tableau 34 : Résultats de l'analyse budgétaire (Source : Industriel, mars 2017)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Pembrolizumab en première ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Pembrolizumab et Nivolumab en deuxième ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Chimiothérapies à base de sels de platine + pemetrexed				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Sels de platine + Pemetrexed				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Sels de platine + bevacizumab + pemetrexed				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Chimiothérapies de deuxième ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Pemetrexed				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Erlotinib				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coûts des effets indésirables				
Total				
Total				

Les résultats de l'analyse de coût complémentaire, réalisée sur l'ensemble des patients éligibles en 1^{ère} ligne (PD-L1≥50%) et des patients éligibles uniquement à une 2^{nde} ligne (1%≤PD-L1<49%), indique que les coûts totaux d'acquisition associés aux anti-PD1 s'élèvent à [REDACTED] € sur 3 ans.

Analyse HAS

Les résultats de l'AIB sont correctement présentés.

Les coûts d'acquisition des traitements sont la principale source de dépenses et la principale source d'économie. L'impact budgétaire est réalisé sur le transfert entre la première et la seconde ligne de traitement pour les anti-PD1.

Les résultats doivent être interprétés avec précaution considérant les hypothèses retenues sur la population éligible à une 2^{ème} ligne de traitement, sur les parts de marché et les incohérences observées dans l'analyse de l'efficience sur la durée des traitements de 2^{ème} ligne.

7.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Des analyses de sensibilité sont réalisées sur 5 sources d'incertitudes : la durée du traitement par pembrolizumab, le prix de pembrolizumab, la taille de la population cible, les parts de marché et le coût du test PD-L1.

La durée de traitement

L'analyse de sensibilité considérant une durée de traitement par pembrolizumab maximale de 6 mois n'est pas crédible. Les résultats ne seront pas repris.

Si le traitement est maintenu jusqu'à progression sans durée maximale de traitement chez les longs répondeurs, l'impact budgétaire à l'année 2 est de ■■■ %.

La taille de la population cible

L'industriel teste l'impact de la taille de la population cible, en considérant, d'une part, que 100% des patients incidents seront éligibles à une 1^{ère} ligne (contre 88,8% en analyse de référence) et, d'autre part, que 58,7% des patients incidents en 2^{ème} ligne seront éligibles à un traitement actif (contre 41,9% en analyse de référence). Ce chiffre correspond à ce qui a été observé dans l'essai Keynote 024 et à ce qui est retenu en analyse de l'efficience. La population cible des patients éligibles à pembrolizumab en 1^{ère} ligne passe de 5 735 patients à 6 459 et le nombre de lignes de traitement reçues en 1^{ère} ou 2^{nde} ligne passe de 8 008 à 10 045 lignes de traitements.

L'estimation de l'impact budgétaire à l'année 2 est augmentée de +7%.

Prix de pembrolizumab

La variation de l'impact budgétaire est plus que proportionnelle à la variation du prix de pembrolizumab.

	PD-L1≥50%	
	Impact budgétaire Année 2 (2018)	Variation
Prix 1 : ■■■ (-50%)	■■■ €	-60,2%
Prix 2 : ■■■ (-35%)	■■■ €	-42,1%
Prix 3 : ■■■ (-30%)	■■■ €	-36,1%
Prix 4 ■■■ (-15%)	■■■ €	-18,1%
Référence	■■■ €	
Prix 5 : ■■■ (+10%)	■■■ €	+12%
Prix 4 : ■■■ (+20%)	■■■ €	+24,1%

Parts de marché

Deux analyses de sensibilité sur les parts de marché sont présentées sur le taux de pénétration de pembrolizumab à l'année 1. L'impact budgétaire est réduit de -5% pour une réduction de 6 points (■■■ % au lieu de ■■■ %) et augmenté de +9% pour une augmentation de 4 points (■■■ % au lieu de ■■■ %).

Coût du test

L'analyse de référence n'intègre pas le coût du test PD-L1, qui ne devrait pas être supporté par l'assurance maladie. Sa réintroduction dans le calcul augmente l'impact budgétaire la 2^{ème} année de ■■■ %.

Analyse HAS

L'incertitude sur l'impact budgétaire estimé n'est pas complètement explorée.

Le champ des analyses de sensibilité réalisée est restreint, notamment concernant les variations de part de marché et la taille des cohortes simulées.

[REDACTED]

8. Annexe 6 – Analyse critique de la méta-analyse en réseau

8.1 Revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre pour identifier les essais pertinents.

Des critères de sélection ont été définis *a priori* en termes de population, d'interventions, de critères d'évaluation, de design d'étude, de langue avec inclusion des résumés de conférence. Ont été recherchés, les essais contrôlés randomisés conduits dans la population de patients atteints de CBNPC avancé qui sont naïfs de traitement. Le champ de recherche initial est plus large que celui de l'évaluation de l'efficience, par anticipation d'un manque d'essais spécifiques à la population d'intérêt.

Trois bases de données ont été interrogées le 10 mai 2016 sans limitation de temps : Medline, Embase et Cochrane Central Register of Controlled Trials. Ont été également interrogés : un registre d'étude clinique (ClinicalTrials.gov) et des publications de congrès sur une antériorité de 2 ans (ASCO, ESMO).

La sélection des essais a été faite par deux évaluateurs avec intervention d'un 3^{ème} en cas de désaccord. Une première sélection a été faite sur la base des résumés (347 retenus sur 7552 identifiés), conduisant à l'analyse des articles pour déterminer leur pertinence au regard des critères PICOS⁵. Au final, 79 essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la base d'évidence globale.

Dans le contexte spécifique de cette évaluation, les études retenues sont limitées aux essais incluant uniquement des patients de type non épidermoïdes. Finalement, 28 essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la base d'évidence française (16 études princeps, 12 publications secondaires).

Un diagramme des flux de la sélection des articles est rapporté (Figure 5 p 47 du rapport de la méta-analyse). Les auteurs rapportent en annexe un résumé descriptif de chacun des 16 essais inclus dans le réseau.

Analyse critique

La revue systématique répond aux recommandations méthodologiques en vigueur.

8.2 Extraction des données

La qualité des essais retenus dans la base française a été étudiée avec l'outil développé par la collaboration Cochrane, sur six domaines : génération de la séquence de randomisation, non prévisibilité de la randomisation, aveugle des participants, du personnel et des personnes mesurant les critères de jugement, données incomplètes, report des critères de résultat, autres sources de biais. Aucun essai n'a été exclu sur cette base.

Parmi les 16 essais présélectionnés, les essais ne permettant pas de traitement de maintenance par pemetrexed ont été exclus (impact testé en analyse de sensibilité). Le réseau final intègre 11 essais, considérés sur le plan clinique et statistique comme suffisamment semblables pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse.

⁵ PICOS : Population, Intervention, Compareurs, critères de résultat (Outcomes), protocole de l'essai (Study design).

La population est plus large que la population d'intérêt, et couvre les patients traités en première ligne pour un CBNPC avancé ou métastatique, non épidermoïdes.

Les critères analysés sont la survie globale et la survie sans progression. Aucun réseau n'est développé pour les événements indésirables, en raison des incohérences identifiées entre les essais (regroupements des événements indésirables, critères reportés).

Analyse critique

Les données extraites pour documenter l'efficacité des chimiothérapies dans le modèle ne sont pas adaptées à l'objectif de l'évaluation dans la mesure où elles ne couvrent pas le traitement de seconde ligne, en particulier pembrolizumab.

Cette limite est explicitée par l'industriel, mais l'impact sur l'évaluation n'est pas discuté et aucune méthode de correction n'est proposée. En l'absence de données sur la seconde ligne, l'efficacité des comparateurs concernés dans le modèle est vraisemblablement sous-estimée.

Les estimations de l'efficacité issues de cette méta-analyse sont à considérer avec une extrême précaution.

8.3 Constitution du réseau

Le réseau, sur lequel repose l'analyse de référence, intègre 7 stratégies (cf. figure 3) et il est constitué de 10 essais.

Les données issues de l'essai Keynote 024 ont été incluses en distinguant deux sous-populations : KEYNOTE 024a (patients assignés à un traitement par chimiothérapie sans pemetrexed ; tous types histologiques) et KEYNOTE 024b (patients assignés à un traitement par chimiothérapie avec pemetrexed, uniquement non épidermoïdes). La prise en compte de KEYNOTE 024a est justifiée par les auteurs, bien qu'elle intègre des patients épidermoïdes, car elle permet d'augmenter la robustesse du réseau en créant une boucle fermée. Les auteurs précisent que cela n'introduit aucun biais dans l'évaluation de l'effet traitement, dans la mesure où l'efficacité des chimiothérapies sans pemetrexed et de pembrolizumab ne dépendent pas de l'histologie de la tumeur. Ce choix méthodologique est testé en analyse de sensibilité.

- Statut PD-L1 : le statut PD-L1 n'est rapporté dans aucun des essais intégrés dans la méta-analyse, à l'exclusion de Keynote 024 qui n'inclut que des patients PD-L1 ≥ 50%. De par leur mécanisme d'action, il est fait l'hypothèse que l'efficacité des stratégies non anti-PD1 est indépendante du niveau d'expression PD-L1.
- Score de performance : La plupart des essais n'incluaient que des patients avec un score de performance ECOG égal à 0 ou à 1, à l'exclusion de trois essais qui autorisaient les ECOG 2 (Gronberg 2009, Johnson 2004, Rodrigues-Pereira 2011). Un essai a eu recours au score KPS pour inclure des patients ≥ 80% (NAVotrial01)
- Age : Les âges médians des patients (entre 54 et 66 ans) et les proportions d'hommes (entre 59% et 70%) étaient raisonnablement comparables sur l'ensemble des essais.
- Origine ethnique : Des différences ont été observées dans la répartition des origines ethniques. Deux études incluaient uniquement, ou principalement, des populations asiatiques (BEYOND, J019907). Ces études sont incluses dans l'analyse principale, car il n'est pas attendu de biais sur la mesure d'efficacité. Ce choix est testé en analyse de sensibilité.
- Statut fumeur : La répartition du statut fumeur/non-fumeur est légèrement différente d'une étude à l'autre. Les patients fumeurs représentaient la majorité des patients inclus dans la plupart des essais.

L'impact de l'hétérogénéité observée sur le stade de la maladie, l'âge et le statut de fumeur est inconnu car la faible densité du réseau ne permet pas d'ajustement sur ces variables.

L'évaluation d'efficience considère des comparateurs regroupant plusieurs stratégies. Une méta-analyse en réseau spécifique a été réalisée incluant les stratégies autorisées dans le bras comparateur de Keynote 024 et la stratégie cisplatine+paclitaxel (incluse dans le réseau mais pas dans l'essai Keynote 024). Cette méta-analyse montre que les stratégies avec pemetrexed ont une efficacité supérieure aux stratégies avec pemetrexed.

L'analyse de la cohérence nécessitant des boucles fermées, elle n'a pu être réalisée que pour l'analyse de sensibilité sur la maintenance, qui inclut plus d'essais (essais sans maintenance avec pemetrexed). La cohérence du réseau dans cette analyse de sensibilité est statistiquement établie pour la SG mais n'est pas statistiquement établie pour la SSP.

Analyse critique

Les différentes sources d'hétérogénéité identifiées entre les essais ne peuvent être considérées *a priori* comme « raisonnables », sans discussion des biais qu'elles peuvent générer sur les estimations des effets traitements.

- Le cross-over. Les essais KEYNOTE 024 et Johnson 2004 autorisaient le cross-over (43,7% et 59,4%).
- Le stade de la maladie. La plupart des essais permettait l'inclusion de patients de stade IIb alors que l'indication de pembrolizumab en première ligne est limitée aux tumeurs métastatiques.
- L'âge. Une différence de 10 ans entre des âges médians (entre 54 ans et 66 ans) et des proportions d'hommes comprises entre 59% et 70% ne peuvent être considérées comme « raisonnablement » comparables.
- Le tabagisme. Le taux de fumeurs ou anciens fumeurs est compris entre 45% et 97%.

Le faible nombre d'essais et le nombre insuffisant de boucles fermées ne permettent pas d'analyser la cohérence du réseau défini pour l'analyse de référence, et

n'auraient pas permis de gérer l'hétérogénéité observée. La cohérence est analysée dans une analyse de sensibilité, mais l'apport de cette analyse à l'évaluation économique n'est pas discuté et aucune conclusion n'est posée par l'industriel.

La méta-analyse spécifique justifie le regroupement de plusieurs stratégies dans un comparateur mixte.

En revanche, Absence de discussion quant à l'intégration dans le réseau de la stratégie sels de platine + vinorelbine, qui pourrait entraîner un biais si l'hypothèse d'équivalence par rapport aux chimiothérapies constituant le bras comparateur chimiothérapie sans pemetrexed n'est pas vérifiée. De la même manière, le risque de biais lié à l'inclusion de trithérapies à base de bevacizumab (sels de platine+bevacizumab+placlitaxel/gemcitabine) autres que le comparateur inclut dans l'analyse de référence (trithérapie sels de platine+bevacizumab+pemetrexed) n'est pas discuté (risque de sous-estimation de l'efficacité due à l'absence de pemetrexed).

8.5 Méthode et analyse

Une méta-analyse bayésienne a été conduite pour comparer de manière indirecte les effets des traitements des interventions du réseau.

Les paramètres des différents modèles ont été estimés par la méthode MCMC (Markov Chain Monte Carlo), disponible dans le logiciel OpenBUGS. Les inférences sont fondées sur des itérations à deux chaînes.

Pour estimer la survie dans le modèle médico-économique, deux approches de méta-analyse ont été testées, reposant respectivement sur une hypothèse de HR constant ou une hypothèse de HR dépendant du temps.

8.5.1 Approche fondée sur des HR constants

Cette approche estime les effets en termes de survie globale et de survie sans progression à partir des HRs rapportés dans les essais sélectionnés. Elle se base sur l'hypothèse des risques proportionnels, qui doit donc être vérifiée avant sa mise en œuvre.

Pour cette méta-analyse, un modèle de régression à effet fixe et un modèle de régression à effet aléatoire ont été considérés. Les distributions *a priori* des paramètres ont été choisies non informatives, avec une moyenne de 0 et une variance de 10 000. Pour le modèle à effet aléatoire, il est supposé que l'hétérogénéité inter-études est la même pour toutes les interventions, comparativement au traitement de référence choisi.

Le modèle à effet fixe a été retenu en raison de sa parcimonie par rapport au modèle à effet aléatoire.

8.5.2 Approche fondée sur des HR dépendant du temps

Cette approche utilise un effet traitement multidimensionnel (cf Jansen *et al.*⁶) plutôt que la synthèse de HR supposés constants. Elle est construite à partir des courbes de Kaplan-Meier et ne repose pas sur l'hypothèse des risques proportionnels (HR dépendant du temps, selon une fonction paramétrique à définir).

⁶ Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. BMC Med Res Methodol. 2011;11:61

Les courbes de Kaplan-Meier ont été scannées. Pour chaque intervalle de temps (2 mois), le nombre de sujets à risque au début de l'intervalle et le nombre d'événements (décès ou progression) étaient calculés.

Les fonctions de risque des traitements d'un essai sont ensuite modélisées en considérant que les temps de survie suivent soit une fonction paramétrique connue (loi de Weibull ou loi de Gompertz) soit un polynôme fractionnaire du 2nd ordre (extension des fonctions précédentes autorisant une plus large gamme de formes pour la fonction de risque).

Le traitement de référence retenu est sels de platine + gemcitabine/paclitaxel.

Pour cette méta-analyse, un modèle à effet fixe a été retenu considérant qu'il est plus parcimonieux que le modèle à effet aléatoire (cf. ci-dessus).

Trois modèles ont donc été testés :

- 1) un modèle à effets fixes dans lequel les données de survie étaient modélisées par une loi de Weibull ($p=0$) ou de Gompertz ($p=1$) ;
- 2) un modèle à effets fixes, identique au précédent, mais avec une covariable expliquant l'hétérogénéité inter-essais sur la proportion de patients non épidermoïdes ;
- 3) un modèle dans lequel les données de survie étaient modélisées par un polynôme fractionnaire.

Les modèles utilisés permettaient d'estimer les deux paramètres (paramètres de forme et d'échelle) de la loi utilisée pour modéliser les données de survie (loi de Weibull, de Gompertz ou fonction polynômiale). La fonction de risque de chaque traitement était ainsi estimée et l'effet traitement relatif vs sels de platine + gemcitabine/paclitaxel était estimé par la différence entre les paramètres de ces fonctions. A partir de ces estimations, étaient calculées et fournies les courbes des HRs en fonction du temps.

Le critère DIC (deviance information criterion) a été utilisé pour choisir le modèle qui permet le mieux d'ajuster les données de survie.

8.5.3 Sélection du modèle retenu pour l'analyse de référence

Les résultats de l'approche fondée sur les HR dépendants du temps montrent que les effets relatifs des traitements par rapport à l'association sels de platine + gemcitabine/paclitaxel ne changent pas de manière significative au cours du temps : les intervalles de crédibilité pour chaque intervention peuvent contenir une ligne horizontale, ce qui indique que l'hypothèse des HR constants est acceptable.

Le modèle retenu dans l'analyse de référence est un modèle à effet fixe, reposant sur l'hypothèse des HR constants dans le temps.

Analyse critique

Les différentes approches utilisées (modèle d'estimation à partir des HR des essais sous l'hypothèse des risques proportionnels et modèle d'estimation de HR non constant à partir des courbes de Kaplan-Meier) sont adéquates et clairement présentées.

Les résultats des modèles à HR dépendant du temps sont importants car ils fondent le choix méthodologique d'un HR constant dans le temps en analyse de référence. Si les résultats sont en faveur d'un HR constant sur la durée pour la SG, quel que soit le modèle testé, la conclusion est moins flagrante concernant la SSP. Les analyses de sensibilité testant l'impact de cette hypothèse sur le RDCR montrent cependant un impact marginal.

Il manque une discussion sur l'estimation des variances des paramètres de survie des jeux de données créés à partir des courbes de KM en l'absence des nombres de sujets à risque dans certains essais.

8.6 Résultats de la méta-analyse sur la SG et la SSP chez les patients non épidermoïdes

8.6.1 Résultats par l'approche fondée sur les HR constants (patients non épidermoïde)

Les résultats présentés sont ceux obtenus avec le modèle à effets fixes avec une hypothèse de HR non dépendant du temps entre toutes les interventions.

Résultats sur la survie globale

Les HR de la SG par rapport à l'ensemble des comparateurs est en faveur de pembrolizumab. Cette différence est statistiquement significative par rapport à l'association sels de platine + gemcitabine/paclitaxel, sels de platine + pemetrexed et sels de platine + gemcitabine + bevacizumab.

Tableau 35 : Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale

Platin + gem or pac	1,26 (0,99 - 1,60)	1,26 (0,77 - 2,06)	0,97 (0,81 - 1,16)	1,28 (1,12 - 1,45)	1,28 (1,05 - 1,55)	1,92 (1,26 - 2,93)
0,79 (0,62 - 1,01)	Platin + pem	1,00 (0,65 - 1,54)	0,77 (0,57 - 1,04)	1,01 (0,82 - 1,25)	1,01 (0,78 - 1,31)	1,52 (1,02 - 2,26)
0,79 (0,48 - 1,30)	1,00 (0,65 - 1,54)	Platin + vin	0,77 (0,46 - 1,30)	1,01 (0,63 - 1,63)	1,01 (0,61 - 1,67)	1,52 (0,84 - 2,73)
1,03 (0,86 - 1,23)	1,30 (0,96 - 1,76)	1,30 (0,77 - 2,20)	Platin + gem + bev	1,31 (1,05 - 1,64)	1,31 (1,01 - 1,72)	1,98 (1,25 - 3,13)
0,78 (0,69 - 0,89)	0,99 (0,80 - 1,22)	0,99 (0,61 - 1,59)	0,76 (0,61 - 0,95)	Platin + pac + bev	1,00 (0,86 - 1,16)	1,50 (0,99 - 2,28)
0,78 (0,64 - 0,96)	0,99 (0,76 - 1,28)	0,99 (0,60 - 1,63)	0,76 (0,58 - 0,99)	1,00 (0,86 - 1,16)	Platin + pem + bev	1,50 (0,97 - 2,35)
0,52 (0,34 - 0,79)	0,66 (0,44 - 0,98)	0,66 (0,37 - 1,19)	0,51 (0,32 - 0,80)	0,67 (0,44 - 1,01)	0,67 (0,43 - 1,03)	Pembro

HR du traitement en ligne versus le traitement en colonne. Grille de lecture : un HR inférieur à 1 indique un traitement en faveur d'un risque de survenue du décès plus faible pour le traitement comparé. Dans la ligne correspondant à sels de platine + gemcitabine ou paclitaxel, 1,92 signifie que le risque instantané de décès avec sels de platine + gemcitabine ou paclitaxel est 1,92 fois supérieur au risque instantané de décès avec Pembro.

Résultats sur la survie sans progression

Les HR de la SSP par rapport à l'ensemble des comparateurs est en faveur de pembrolizumab. Cette différence est toujours statistiquement significative.

Tableau 36 : Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans progression

Platin + gem or pac	1,75 (1,39 - 2,19)	1,50 (0,97 - 2,33)	1,33 (1,14 - 1,55)	1,68 (1,48 - 1,90)	2,02 (1,66 - 2,46)	2,97 (2,12 - 4,16)
0,57 (0,46 - 0,72)	Platin + pem	0,86 (0,59 - 1,26)	0,76 (0,58 - 1,00)	0,96 (0,79 - 1,17)	1,16 (0,90 - 1,48)	1,70 (1,25 - 2,31)
0,67 (0,43 - 1,03)	1,16 (0,80 - 1,70)	Platin + vin	0,89 (0,56 - 1,42)	1,12 (0,73 - 1,71)	1,35 (0,86 - 2,12)	1,98 (1,21 - 3,21)
0,75 (0,64 - 0,87)	1,31 (1,00 - 1,72)	1,13 (0,71 - 1,80)	Platin + gem + bev	1,26 (1,03 - 1,53)	1,52 (1,18 - 1,95)	2,22 (1,53 - 3,23)
0,60 (0,53 - 0,68)	1,04 (0,86 - 1,26)	0,90 (0,59 - 1,37)	0,80 (0,65 - 0,97)	Platin + pac + bev	1,21 (1,04 - 1,40)	1,77 (1,27 - 2,47)
0,49 (0,41 - 0,60)	0,86 (0,68 - 1,11)	0,74 (0,47 - 1,17)	0,66 (0,51 - 0,85)	0,83 (0,71 - 0,96)	Platin + pem + bev	1,47 (1,02 - 2,12)
0,34 (0,24 - 0,47)	0,59 (0,43 - 0,80)	0,51 (0,31 - 0,83)	0,45 (0,31 - 0,65)	0,57 (0,40 - 0,79)	0,68 (0,47 - 0,98)	Pembro

HR du traitement en ligne versus le traitement en colonne. Grille de lecture : un HR inférieur à 1 indique un traitement en faveur d'un risque de survenue de la progression plus faible pour le traitement comparé. MSS: Meilleur Soin de Support

Selon l'industriel, la comparaison des HR issus de la méta-analyse et des HR issus des essais montre une cohérence des estimations.

8.6.2 Résultats par l'approche fondée sur les HR dépendant du temps

Les résultats présentés sont ceux obtenus avec le modèle à effets fixes chez les patients exprimant fortement le PD-L1 (hypothèse de HR non dépendant du temps entre toutes les interventions).

	SG	SPP
Modele 1 Weibull	Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement plus efficace que docetaxel après environ 3 mois de traitement. Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement supérieur à erlotinib jusqu'à un point situé entre 10 et 15 mois (estimation visuelle). Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement plus efficace que BSC, pemetrexed, et gefitinib.	Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement plus efficace que docetaxel. Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement supérieur à erlotinib jusqu'à un point situé approximativement à 5 mois. Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement plus efficace que BSC, pemetrexed, et gefitinib.
Modele 1 Gompertz	Résultats similaires au modèle 1 (Weibull)	Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement plus efficace que docetaxel après les premiers mois de traitement. Pembrolizumab (2 mg et 10 mg) est statistiquement plus efficace que BSC, pemetrexed, gefitinib et ramucirumab+docetaxel après environ 6 mois de traitement
Modèle 2	Pas de résultats présentés	Pas de résultats présentés
Modèle 3	Résultats similaires au modèle 1	Résultats similaires au modèle 1 (Weibull) bien que la pente des

(Weibull)

fonctions de HR pour BSC, gefitinib
et nintedanib+docetaxel soient
différentes

8.6.1 Analyses de sensibilité

Trois analyses de sensibilité ont été conduites.

- L'impact de l'inclusion de patients épidermoïdes (essai Keynote 024) : la méta-analyse réalisée exclusivement sur des données non épidermoïdes (réseau sans boucle fermée) rapporte des HR moins en faveur de pembrolizumab.
- L'impact de l'hypothèse d'une maintenance par pemetrexed : la méta-analyse incluant les 6 essais qui n'autorisaient pas de maintenance par pemetrexed rapporte des HR moins en faveur de pembrolizumab. Ce scénario conduit à un effet de pemetrexed largement sous-estimé.
- L'impact de l'inclusion d'essais menés exclusivement en Asie : la méta-analyse excluant les 2 essais menés exclusivement en Asie ne modifie que très marginalement les estimations.

Analyse critique

Les HR issus de la méta-analyse sont comparés aux HR issus des essais.

En conclusion, les résultats de la méta-analyse devront être considérés avec précaution sachant que les études incluses présentent des différences quant aux caractéristiques des patients inclus et aux caractéristiques méthodologiques.

Le faible nombre d'essais ne permet pas de gérer l'hétérogénéité entre les essais et d'analyser la cohérence du réseau.

Les résultats des analyses de sensibilité sont rapportés, mais ne fondent aucune conclusion claire en termes d'incertitude de la méta-analyse produite et des résultats qui en découlent.

9. Annexe 7 – Echange avec l'industriel

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

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

Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

Suite à l'échange technique, les rapports techniques et fichiers Excel (incluant les nouvelles analyses de référence et sensibilité) sont attendus.

Questions concernant l'analyse coût-résultat

Analyse de référence

Les demandes de modification de l'analyse de référence sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Analyse de référence	
Comparateurs	Il est indispensable d'intégrer dans les deux sous-populations un bras comparateur sans anti-PD1 dans la stratégie thérapeutique, quelles que soient les lignes (Q.3) Intégrer, sauf justification contraire, dans la population non épidermoïde les trithérapies sels de platine, bevacizumab et paclitaxel/gemcitabine (Q4).
Modélisation des EI	Pondération de la fréquence intégrée dans le modèle pour se rapprocher des fréquences reportées dans l'essai (Q24). Sauf argument solide, il est attendu que les conséquences des EI en seconde ligne soient prises en compte (Q25).
Données de qualité de vie	Les scores d'utilité devraient prendre en compte les questionnaires des patients en cross-over, en cohérence avec l'absence de correction du cross-over sur l'efficacité (Q30).
Coûts de L2	Prise en compte du pourcentage de patients ne recevant pas de seconde ligne dans l'essai (Q32).
Coûts de L2	La durée de traitement en seconde ligne doit être cohérente avec la durée de survie post-progression et la durée sous soins palliatifs (Q33).

Questions par item

La population cible

- 1) L'indication concerne les patients à un stade métastatique (stade IV) A plusieurs reprises dans le rapport technique, le terme de patients avancés est repris (p.ex. définition de l'objectif p.28). De la même manière, l'estimation de la population cible ne semble pas distinguer les deux stades (p.27). Il est attendu que ce point soit clarifié et que la population cible soit recalculée si besoin.

La population simulée

- 2) Dans l'essai Keynote 024, le statut de performance ECOG 0 ou 1 est un critère de sélection (p.31). Or, il est rapporté une proportion de 35,1% de patients ECOG 0 ou 1 pour chaque bras (tableaux p.36 et p.43, respectivement). Par ailleurs, il est également précisé que les ECOG 0 ne sont pas inclus (p.44). Ce point doit être clarifié.

Comparateurs

- 3) **Compte tenu de la concomitance relative des indications de 1^{ière} ligne et de 2^{nde} ligne, et de la relative nouveauté des anti-PD1, il est indispensable que l'analyse de référence intègre un bras comparateur sans anti-PD1, même si une disparition de cette stratégie est anticipée à court terme.**
- 4) Justifier l'exclusion des trithérapies à base de sels de platine + bevacizumab + paclitaxel/gemcitabine (p.64) alors que les données sont disponibles dans la méta-analyse. Sauf argumentation robuste, il est attendu que ces comparateurs soient réintroduits. Une fréquence d'utilisation faible n'est pas une justification suffisante pour exclure ces comparateurs, car rien ne garantit *a priori* qu'ils ne soient pas sur la frontière d'efficience.
- 5) Il est attendu que les stratégies incluses dans l'essai Keynote 024 soient décrites pour chacune des sous-populations (avec le nombre de patients concernés) : traitement de 1^{ière} ligne, arrêt de traitement quel que soit le motif et traitement de seconde ligne entre pembrolizumab (y compris le cross-over) / chimio avec pemetrexed / chimio sans pemetrexed.
- 6) Dans le bras chimiothérapie de l'essai, 76% (66+8/106-9) des patients vivants ayant arrêté leur traitement ont reçu un anti-PD1, que ce soit dans le cadre du cross-over ou non. Discuter de ce chiffre par rapport à ce qui est attendu en pratique.
- 7) Dans l'essai Keynote 024, quelle est la raison de l'absence de traitements utilisés en pratique (vinorelbine, bevacizumab) dans les options de traitement au choix du médecin ?
- 8) Décrire la stratégie « sels de platine+ bévacicumab + permetrexed » telle qu'observée dans l'essai inclus dans la méta-analyse (fréquence des traitements de maintenance, fréquence et nature des traitements de seconde ligne).

Source de données

- 9) La robustesse des résultats de l'essai Keynote (p.44) est discutée en comparant des études incluant du pemetrexed à la médiane de SSP non spécifique aux patients sous pemetrexed. Il est attendu une discussion de la robustesse des résultats de Keynote 024 cohérente sur les populations comparées et qu'un travail identique soit réalisé sur les patients ne recevant pas de pemetrexed (sous réserve de la disponibilité des données).
- 10) Est-il prévu de nouvelles analyses des données de survie de l'essai Keynote 024 (actuellement seconde analyse intermédiaire) ?

Ajustement et extrapolation des données de l'essai Keynote 024

- 11) Si la date de la première évaluation de la SSP est à 9 semaines dans l'essai, à quoi correspond cliniquement la courbe de kaplan-meier retenue pour décrire la SSP avant 9 semaines ? Justifier ce choix et discuter de la pertinence dans ce cas d'un modèle en deux morceaux dans la mesure où le premier morceau ne correspondrait pas au critère d'évaluation.
- 12) Il est attendu une mise à jour du rapport permettant de comprendre le recours à une fonction gamma généralisée, absente des analyses présentées à l'annexe 3.
- 13) Justifier que la même loi paramétrique (exponentielle) ait été retenue pour ajuster les données de survie globale dans les bras pembrolizumab et comparateur.
- 14) Le choix des distributions a-t-il été fait uniquement à partir des données disponibles après les dates retenues pour basculer de la kaplan-meier vers un ajustement statistique ou à partir des données sur toute la période de l'essai ? Il est attendu que la validité du choix proposé soit discutée ainsi que l'impact que cela peut avoir sur le choix de la fonction qui s'ajuste le mieux aux données après cette date.
- 15) Il est précisé dans le tableau 23 p.71 que « le coefficient correspondant à cette sous-population est appliqué à la courbe extrapolée de pembrolizumab dans l'ensemble de la population ». L'estimation de ce coefficient et la manière dont il est utilisé ne sont pas clairement expliquées dans les sections précédentes. Une clarification est attendue.
- 16) Le choix de la fonction paramétrique de *second best* pour la population épidermoïde repose *in fine* sur l'observation que la courbe SSP avec la fonction première croise la courbe SG. Pouvez-vous confirmer que la courbe SG dont il est question est la courbe simulée dans cette sous-population et non dans la population totale ?

17) Compléter le tableau ci-dessous

	Epidermoïde		Non épidermoïde	
	SSP	SG	SSP	SG
Durée de l'essai (HR moyen)	ND	0,60	ND	0,60
5 ans (HR ponctuel)	ND	0,495	ND	0,56
10 ans (HR ponctuel)	ND	0,495	ND	0,56

→

Estimation des effets traitements relatifs par la méta-analyse

- 18) Les études intégrées dans la méta-analyse ne comportent pas pembrolizumab en L2, ce qui peut biaiser les HR estimés en faveur de pembrolizumab en L1. Discuter ce point.
- 19) Il est précisé p. 26 du rapport annexe sur la méta-analyse que des analyses ont été réalisées pour évaluer la cohérence du réseau. Pouvez-vous nous fournir les résultats de ces analyses ?
- 20) Discuter de l'impact dans la méta-analyse des points suivants :
- le cross-over
 - Le stade de la maladie. La plupart des essais permettait l'inclusion de patients de stade IIIb alors que l'indication de pembrolizumab en première ligne est limitée aux tumeurs métastatiques.
 - L'âge. Une différence de 10 ans entre des âges médians (entre 54 ans et 66 ans) et des proportions d'hommes comprises entre 59% et 70% ne peuvent être considérées comme « raisonnablement » comparables.
 - Le tabagisme. Le taux de fumeurs ou anciens fumeurs est compris entre 45% et 97%.
- 21) En quoi consiste le modèle 2 présenté dans le rapport de méta-analyse (page 28) qui introduit une covariable expliquant l'hétérogénéité inter-essais sur la proportion de patients non épidermoïdes puisque toutes les données des essais intégrées dans la méta-analyse, exceptées celles provenant de Keynote 024, incluent exclusivement des patients non épidermoïdes ?
- 22) Dans le rapport de la méta-analyse, il est indiqué que l'étude Keynote 024 n'a pas analysé l'EQ5D (p.39), pourriez-vous confirmer que les données d'utilité proviennent bien d'un recueil de questionnaire EQ5D réalisé au cours de l'étude Keynote 024 ?
- 23) Justifier l'exclusion de l'essai Gronberg 2009 (seuls 5 essais sont exclus avec justification p. 48) ?
- 24) Combien d'essais n'autorisaient pas la maintenance par bevacizumab ? Une discordance apparaît entre le rapport technique (p.50-51) et le rapport de la méta analyse (p.34) sur ce point.

Fréquence des événements indésirables

- 25) **L'estimation des conséquences des événements indésirables est sous-estimée. Il est attendu que l'analyse de référence intègre une pondération qui permette de s'ajuster sur la fréquence totale observée dans les essais.**
- 26) **L'absence d'intégration des EI en seconde ligne est favorable à l'introduction de pembrolizumab en première ligne, en minimisant les conséquences des chimiothérapies en seconde ligne. Il est attendu que ces EI soient pris en compte, comme c'est le cas dans l'analyse d'impact budgétaire.**
- 27) Clarifier la façon dont le diabète est modélisé (intégration dans le modèle, estimation d'une désutilité spécifique, intégration du diabète dans l'estimation d'un coût total p.107, etc.).
- 28) Les événements observés dans l'essai (bras comparateur) ne distinguent pas entre chimiothérapie avec et sans pemetrexed. Justifier cette simplification en montrant que pemetrexed n'entraîne pas un profil de tolérance différent à partir des données de l'essai ou à partir de références.

Durée de traitement

- 29) Concernant les durées de traitement de pembrolizumab dans l'essai clinique Keynote 024, pourriez-vous nous fournir :

- a. Le nombre de patients toujours sous pembrolizumab après progression (d'après les critères RECIST), et la durée de traitement de pembrolizumab après cette progression initiale (moyenne, médiane, minimum, maximum).
- b. Le nombre de patients toujours répondeurs à 2 ans qui ont arrêté leur traitement, et l'analyse des données de survie si elles existent.

Utilités

- 30) L'analyse des questionnaires de qualité de vie utilisés dans l'essai Keynote 024 apporte-elle des éléments supplémentaires intéressants par rapport à l'analyse du questionnaire EQ-5D ?
- 31) **Pourquoi ne pas avoir utilisé les données recueillies pendant la période de cross-over si l'utilité est jugée indépendante du traitement reçu ? Il est attendu que ces données soient transmises au SEESP et qu'elles soient discutées. Sauf justification robuste, il est attendu que ces données soient prises en compte dans la mesure où les données d'efficacité et de coût ne sont pas corrigées du cross-over.**
- 32) **La non prise en compte des désutilités liées aux traitements de seconde ligne n'est pas un choix conservateur. Sauf argument contraire robuste, il est attendu que ces désutilités soient intégrées dans le modèle.**
- 33) Clarifier la façon dont est utilisée la durée des effets indésirables (p.92) dans le cadre de la méthode retenue p.96 d'une désutilité moyenne obtenue par la différence entre les deux utilités moyennes avec et sans effets indésirables.

Estimation des coûts

- 34) **L'analyse de référence surestime les coûts de seconde ligne dans les bras comparateurs en considérant que 100% des patients qui progressent reçoivent un traitement de seconde ligne. Il est indiqué dans le rapport CT (p.48) que 36% des patients ayant progressé dans le bras SOC ne reçoivent pas de traitement de seconde ligne. L'analyse de référence doit être corrigée afin de prendre en compte les patients qui ne reçoivent pas de traitement de seconde ligne après arrêt du traitement.**
- 35) **Après progression, la répartition des coûts entre traitement de seconde ligne et traitement palliatif semble incohérente et des corrections doivent être apportées pour que la somme des deux durées (2^{nde} ligne et palliative) soit cohérente avec la durée post-progression dans chacun des bras.**
 - Les durées de traitements appliquées en seconde ligne (280 jours pour pembrolizumab en L2) sont supérieures aux durées médianes de survie post-progression (277 jours). Le choix d'appliquer les durées de traitement observées dans le modèle pembrolizumab en 2^{nde} ligne conduit à une incohérence et à une surestimation des coûts de L2.
 - Interpréter et discuter les montants de coûts palliatifs obtenus (quasiment identiques dans les deux bras pour la population épidermoïde et variables dans la population non épidermoïde).

Résultats de l'analyse de référence et validation

- 36) Discuter votre interprétation des tableaux 72 et 119, qui comparent les simulations de la chimiothérapie sans pemetrexed +/- pembrolizumab avec des études sans pembrolizumab en L2. Les simulations sont proches ou inférieures. Cela n'est-il pas plutôt en faveur d'une sous-estimation par le modèle de la SSP et de la SG de chimiothérapie +/- pembrolizumab ?
- 37) Discuter les simulations de la stratégie chimio+/- pembrolizumab avec les résultats de l'essai Keynote 010 et avec les simulations à 5 ans et 10 ans obtenues dans le modèle déposé pour pembrolizumab en seconde ligne.
- 38) **Il est attendu une validation des simulations de SSP et SG par sous-population à partir des données observées sur la durée de suivi de l'essai Keynote 024.**
- 39) **Il est attendu que la frontière d'efficience soit présentée dans la sous-population non épidermoïde.**
- 40) Pourriez-vous présenter le lien entre le prix revendiqué de pembrolizumab et le RDCR de l'analyse de référence :
 - Sous la forme d'un graphique (prix en abscisse et RDCR en ordonnée)

- Sous la forme d'une équation, $y = ax + b$, (y étant le RDCR, x le prix revendiqué, a et b les constantes issues des choix méthodologiques de l'analyse de référence)

Analyses de sensibilité

- 41) Une seule analyse de sensibilité sur les choix de modélisation de la survie globale a été réalisée, modifiant simultanément le choix de la fonction paramétrique et le choix d'une modélisation par morceaux, appliquée conjointement dans les deux bras. Pourriez-vous justifier que le changement de fonction paramétrique va de pair avec le changement de méthode et, si ce n'est pas le cas, tester dans deux analyses distinctes l'impact de ces modifications ? En particulier, il est attendu une analyse de sensibilité sur la SSP testant l'impact d'un modèle à un morceau, considérant que la courbe de Kaplan-Meier présente des données avant évaluation du critère retenu pour la SSP.
- 42) Quels sont les éléments (mode d'action, données disponibles à long terme, etc.) qui permettent d'anticiper un effet de traitement maintenu après arrêt du traitement par pembrolizumab ? Il est attendu une analyse de sensibilité sur l'effet traitement après 2 ans avec une hypothèse médiane argumentée entre 0% et 100%.
- 43) Il est attendu une analyse de sensibilité où les valeurs d'utilité sont issues de Chouaid et al 2013 [2].
- 44) Il est attendu une analyse de sensibilité testant l'hypothèse d'une durée de traitement par pembrolizumab telle qu'observée dans l'essai et sans durée maximale de traitement fixée a priori.
- 45) Préciser le sens des analyses de sensibilité sur les paramètres 2 lorsqu'une loi exponentielle est retenue (SG bras comparateur et SG pembrolizumab, tableaux 73 p.135 et 122 p.168) puisque le modèle exponentiel ne nécessite d'estimer qu'un seul paramètre (p.75).
- 46) Dans la sous-population non épidermoïde, pourquoi retrouve-t-on des analyses déterministes sur les HR des chimiothérapies avec pemetrexed dans le tableau 122 p. 168, puisqu'il est indiqué dans le tableau 23 p.71 que ce sont les courbes de survie issues de l'essai keynote qui sont appliquées ?
- 47) Il est attendu une analyse de sensibilité permettant de tester l'impact de la source de données utilisée dans la population non épidermoïde pour estimer les gains en santé, en utilisant les HR issus de la méta-analyse.

Questions concernant l'analyse d'impact budgétaire

- 1) Hypothèses pour estimer la population cible.

Type histologique : il est précisé que 25,9% des patients testés sont PDL1 $\geq$ 50% et 31,2% sont PD-L1 [1%-49%].

Comment se répartissent les 42,9% restant entre PD-L1<1% et non défini ?

A-t-on des données permettant de valider ces pourcentages en vie réelle ? Si oui, analyse de sensibilité ?

Discuter la vraisemblance du taux de 88,8% de patients éligibles en L1 et de 41,9% de patients éligibles à une L2 (avis Opdivo).

- 2) **Il est attendu que l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire soit clarifié, en particulier en ce qui concerne la prise en compte dans la population d'analyse des patients non éligibles en L1 mais éligibles en L2.**
 - a. **S'il s'agit d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de pembrolizumab en L1, l'impact budgétaire ne devrait normalement s'expliquer que par le transfert des patients éligibles à pembrolizumab en L1 (n=5736) ; les patients non éligibles n'étant par définition pas concernés (n=6 909). Il est attendu que l'impact budgétaire soit réalisé sur la population d'analyse des patients éligibles à pembrolizumab en L1. L'estimation des coûts de pembrolizumab en seconde ligne chez les patients non éligibles en L1 (coût par définition invariant entre les deux situations), sera présentée comme une analyse complémentaire.**
 - b. **S'il s'agit d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction des anti-PD1 en 1^{ère} ou 2^{nde} ligne de traitement, l'analyse d'impact budgétaire devrait être réalisée sur la population exprimant PDL1 (n=12 645) versus une situation de référence sans anti-PDL1.**
- 3) La cohorte sur laquelle s'appliquent les parts de marché synthétisées dans le tableau 12 n'est pas claire.

Merci de présenter les parts de marché selon le tableau ci-dessous. Actuellement, le tableau 8 pour l'année 1 dans le scénario avec pembrolizumab ne distingue pas les parts de marché selon le statut PDL1 comme pour les années suivantes. Idem pour le tableau récapitulatif (cf. Q2).

		PDL1≥50%			1%≤PDL1<49%		
Stratégie		Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
EPIDERMOÏDE	1 ^{ère} ligne						
	Chimiothérapie à base de sels de platine						
	Pembrolizumab						
	2 ^{nde} ligne						
	Pembrolizumab						
	Nivolumab						
	Chimiothérapie à base de sels de platine						
	Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne						
	Erlotinib						
NON EPIDERMOÏDE	1 ^{ère} ligne						
	Pembrolizumab						
	Chimiothérapie à base de sels de platine						
	Chimiothérapie à base de sels de platine + pe-metrexed+bevacizumab						
	Chimiothérapie à base de sels de platine+pemetrexed						
	2 ^{nde} ligne						
	Pembrolizumab						
	Nivolumab						
	Chimiothérapie à base de sels de platine						
	Chimiothérapie à base de sels de platine + pe-metrexed+bevacizumab						
	Chimiothérapie à base de sels de platine+pemetrexed						
	Chimiothérapie de 2 ^{nde} ligne						
	Pemetrexed						
	Erlotinib						

- 4) En analyse complémentaire, merci d'estimer le coût d'introduction des tests anti-PD1 dans la stratégie de diagnostic des patients, quel que soit le financeur.
- 5) Comme dans le cas de l'analyse d'efficience, il est attendu que les fréquences d'événements indésirables soient pondérées pour s'ajuster à la fréquence totale observée dans les essais.

- 6) Considérant la question concernant l'incohérence apparente entre durée de traitement par pembrolizumab en seconde ligne et durée de survie post-progression, il est attendu soit une correction de la durée de traitement dans l'analyse, soit une analyse de sensibilité. Concernant les durées de traitement et les durées de maintenance, préciser la source retenue pour chaque stratégie (modèle de 1^{ère} ou 2^{nde} ligne) et justifier le choix d'avoir appliqué des durées identiques en 1^{ère} et 2^{nde} ligne dans la mesure où les délais avant progression se réduisent généralement entre la 1^{ère} et 2^{nde} ligne.
- 7) Il est attendu des analyses de sensibilité sur les parts de marché et sur la taille de la population des patients éligibles à un traitement par pembrolizumab en première ligne.

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr