



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab)

En association à une chimiothérapie à base de sel de platine +
pemetrexed dans le Cancer bronchique non à petites cellules non
épidermoïde (en 1^{re} ligne)

MSD France

Date de validation par la CEESP : 12 février 2019

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriétés intellectuelles

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	7
1.1	Sur le contexte.....	7
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	7
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	7
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	7
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	8
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	8
1.4	Conclusion de la commission.....	9
1.5	Données complémentaires attendues.....	9
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1	Contexte administratif.....	11
3.2	Contexte clinique	12
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	14
5.	Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	21
5.1	Objectif de l'étude d'efficience.....	21
5.2	Choix structurants.....	21
5.3	La modélisation	22
5.3.1	La population simulée.....	22
5.3.2	La structure du modèle.....	24
5.3.3	Prise en compte de la dimension temporelle.....	26
5.3.4	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	27
5.3.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents	33
5.4	Mesure et valorisation des états de santé.....	37
5.4.1	Méthode et données.....	37
5.5	Mesure et valorisation des coûts.....	38
5.5.1	Coûts pris en compte.....	38
5.5.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	39
5.6	Processus de validation.....	44
5.6.1	Validation interne du modèle	44
5.6.2	Validation externe	44
5.7	Résultats et analyses de sensibilité	47
5.7.1	Analyse de référence retenue par l'industriel	47
5.7.2	Analyse de l'incertitude.....	49
5.7.3	Analyses complémentaires.....	56
5.8	Discussion et conclusion	58
5.8.1	Discussion par l'industriel des résultats.....	58
5.8.2	Analyse et conclusion de la HAS.....	58
6.	Annexe 4 : Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire	61
7.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	65
7.1	Objectif de l'analyse proposée	65
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	65
7.3	Méthode et hypothèses	68
7.4	Mesure et valorisation des coûts.....	69

7.4.1	Evaluations des coûts d'acquisition des traitements	70
7.4.2	Estimation des coûts totaux par patient et par traitement	73
7.5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	74
7.6	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	76
8.	Annexe 6 – Analyse critique des méta-analyses en réseau.....	78
9.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	87
	Bibliographie	94

Table des illustrations : Tableaux

Tableau 1. Choix structurants tels que présentées par l'auteur	21
Tableau 2. Caractéristiques des patients dans les essais KN 189 et IFCT-GFPC 1101 (Perol M 2017) , et dans l'étude EOLE (Bennouna J 2017)	23
Tableau 3. Récapitulatif des sources utilisées	29
Tableau 4. Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN189.....	31
Tableau 5. HR issus de la MAR	33
Tableau 6. Fréquences des EI	35
Tableau 7. Traitements de 2 ^e ligne considérés	36
Tableau 8. Durée des traitements de 2 ^e ligne considérés (jours)	36
Tableau 9. Scores d'utilité et de désutilités dans le modèle.....	37
Tableau 10. Valeur du décrétement appliquée à chaque comparateur	38
Tableau 11. Volumes consommés et coûts unitaires	39
Tableau 12. Estimation du coût de traitement par cycle	41
Tableau 13. Coûts des traitements de 2 ^e ligne considérés	43
Tableau 14. Coût par état de santé, traitement et événements indésirables – analyse de référence	43
Tableau 15. Synthèse des résultats de l'étude KN189 et de l'essai académique français IFCT-GFPC- 1101	44
Tableau 16. Comparaison entre la survie des essais et celle simulée par le modèle pour les chimiothérapies avec du pemetrexed.....	45
Tableau 17. Comparaison entre survie des essais et celle simulée par le modèle pour les chimiothérapies sans pemetrexed.....	45
Tableau 18. HR de l'essai KN189 et HR ponctuels des extrapolations de la SSP et SG à 5 et 10 ans	46
Tableau 19. Valeurs d'utilités associées à la présence de la progression ou non, présentées dans les précédentes soumissions dans le CBNPC (NICE) versus utilités calculées dans KN189.....	46
Tableau 20. Résultats de l'analyse de référence retenue par l'industriel.....	48
Tableau 21. Coût par poste pour chaque intervention comparée	49
Tableau 22. Résultats en années de vie gagnées et en QALY	49
Tableau 23. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants	50
Tableau 24. Récapitulatif des méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG	50
Tableau 25. Scores d'utilité associés à pembrolizumab en monothérapie	51
Tableau 26. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des hypothèses et choix de modélisation.....	51
Tableau 27. Résultats de l'analyse de référence	56
Tableau 28. Résultats de l'analyse de référence	57
Tableau 29. Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse	67
Tableau 30. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario SANS (d'après données 2018).....	68
Tableau 31. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario AVEC	69
Tableau 32. Nombre moyen de cycles de traitement après ajustement sur l'observance (1 cycle = 21 jours).....	71
Tableau 33. Répartition des traitements de maintenance parmi les patients recevant une maintenance en fonction du scénario SANS ou AVEC.....	72
Tableau 34. Coût total par patient et par traitement.....	73
Tableau 35. Populations rejointes	74
Tableau 36. Coûts par poste de pembrolizumab en association pour les 3 cohortes incidentes	75
Tableau 37. Impact budgétaire de pembrolizumab en association en 1 ^{re} ligne	75
Tableau 38. Analyse de sensibilité sur le prix de pembrolizumab	76
Tableau 39. Analyse de sensibilité sur le prix de pemetrexed	76
Tableau 40. Analyse de sensibilité sur la population cible	76

Tableau 41. Hypothèse de pénétration sur le marché de pembrolizumab en association chez les patients TPS<50%.....	77
Tableau 42. Hypothèse de durée de traitement (vs temps passé sous traitement avec durée maximale de 2 ans).....	77
Tableau 43. Hypothèse de taux de maintenance réduit (vs 66% en analyse de référence).....	77
Tableau 44. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale dans la population globale.....	82
Tableau 45. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale dans la sous-population TPS<50%.....	83
Tableau 46. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans progression dans la population totale.....	83
Tableau 47. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans progression dans la sous-population TPS<50%.....	84
Tableau 48. Tableau comparatif des HR considérés dans les essais cliniques et calculés par la méta-analyse dans la population totale.....	85
Tableau 1. Résumé des demandes de modifications de l'AR.....	87
Tableau 2. Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées.....	88

Table des illustrations : figures

Figure 1. Structure du modèle.....	24
Figure 2. Courbes de SSP modélisées à partir de l'essai KN189.....	32
Figure 3. Courbes de SG modélisées à partir de l'essai KN189.....	32
Figure 4. Courbes de survie sans progression et de survie globale introduites en analyse de référence.....	33
Figure 5. Courbes de durée de traitement.....	34
Figure 6. Frontière d'efficience de l'analyse de référence en coût/QALY.....	48
Figure 7. Frontière d'efficience de l'analyse de référence en coût/année de vie.....	48
Figure 8. Plan coût-résultat.....	53
Figure 9. Courbe d'acceptabilité.....	53
Figure 10. Tornado (pembrolizumab en association vs. chimiothérapies sans pemetrexed).....	54
Figure 11. Relation entre le prix d'acquisition et le RDCR.....	55
Figure 12. Plan coût efficacité.....	56
Figure 13. Courbe d'acceptabilité de pembro en association vs Platine + Gemcitabine ou vinorelbine.....	57
Figure 14. Tornado associé à l'analyse sans prise en compte des 2L de traitements.....	58
Figure 15 : Estimation de la population cible.....	66
Figure 18. Réseau de la méta-analyse pour la SG : analyse principale – population totale.....	79
Figure 19. Réseau de la méta-analyse pour la SSP : analyse principale – population totale.....	79

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire MSD, 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 l'association du pembrolizumab à une chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique avec des tumeurs non porteuses de mutations d'EGFR ou d'ALK.

Pour cette extension, l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), un RDCR après échange technique de 97 159 €/QALY versus une chimiothérapie par sel de platine et gemcitabine ou vinorelbine et un impact budgétaire après échange technique de [REDACTED] d'euros estimé pour la 1^{re} ligne de traitement des trois cohortes de patients incidentes sur les 3 premières années de mise sur le marché de pembrolizumab en association.

A ce jour, le pembrolizumab est indiqué dans le mélanome avancé, dans le CBNPC en 2^e ligne pour les patients exprimant PD-L1 (TPS≥1%) et en 1^{re} ligne pour les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS≥50%), dans le carcinome urothélial et dans le lymphome de Hodgkin. D'autres extensions d'indication sont à prévoir, plusieurs essais de phase III sont en cours

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française « De l'Air ! Patients, aidants, soignants en lutte contre le cancer du poumon » portant sur l'évaluation du pembrolizumab a été transmise à la HAS. La synthèse de cette contribution met l'accent sur le fait que le pembrolizumab convient très bien aux patients et semble adapté à leurs attentes, car bien que l'immunothérapie ne soit pas exempte d'événements indésirables, elle est bien mieux tolérée que la chimiothérapie.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse médico-économique est de documenter l'efficience de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed dans le traitement de la population des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec des tumeurs non porteuses de mutations d'EGFR ou d'ALK en 1^{re} ligne.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la spécification d'un modèle à 2 morceaux selon une approche non recommandée et insuffisamment argumentée ;
- l'hétérogénéité des essais inclus dans la méta-analyse, induite par la possibilité ou non d'un traitement de 2^e ligne. Cette réserve importante ne permet pas de retenir l'analyse présentée par l'industriel en analyse de référence.
- L'absence de courbes multi-options, dans l'analyse de sensibilité probabiliste se rapportant à l'analyse tous comparateurs excluant une 2^e ligne de traitement.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Compte tenu de l'absence de données incluant l'efficacité de la 2^e ligne pour l'ensemble des comparateurs, l'efficience de pembrolizumab en association ne peut être évaluée qu'en considérant la

1^{re} ligne de traitement. Les coûts et la survie inhérents à un traitement de 2^e ligne, en particulier par une immunothérapie après une chimiothérapie à base de sels de platine, ne sont pas pris en compte dans l'analyse de référence retenue par la HAS. De ce fait, l'efficience de l'extension d'indication de pembrolizumab en 1^{re} ligne par rapport à la stratégie actuelle qui place ce produit en 2^e ligne est inconnue.

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel, le RDCR de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne de traitement dans le CBNPC non épidermoïde est estimé à 121 100 €/QALY versus une chimiothérapie avec sels de platine et gemcitabine ou vinorelbine.

Par ailleurs, l'analyse montre que la chimiothérapie avec sel de platine et pemetrexed, qui représente aujourd'hui 60% des traitements de 1^{re} ligne chez les patients n'exprimant pas fortement PD-L1 (TPS<50%) et 5% chez les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS≥50%), n'est pas sur la frontière d'efficience. Cette information ne remet pas en cause le niveau du RDCR estimé pour pembrolizumab en association en 1^{re} ligne de traitement.

La transposabilité de ces résultats dépend principalement de la réalisation en pratique de l'hypothèse de rémanence de l'effet traitement de pembrolizumab après arrêt du traitement et des conditions réelles d'utilisation en termes de durée de traitement.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du pembrolizumab en association en 1^{re} ligne soulève des réserves mineures détaillées dans l'annexe (tableau de synthèse p. 8).

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

La population cible de l'extension d'indication de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne est estimée à 18 031 patients par an.

L'analyse d'impact budgétaire permet de chiffrer le coût supplémentaire à consentir par la collectivité pour intégrer pembrolizumab en association en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde au stade métastatique. Suite à l'échange technique, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros pour traiter [REDACTED] patients par pembrolizumab en association (population incidente attendue sur les 3 premières années). Il est noté que cette approche ne permet pas de répartir cet impact budgétaire par année calendaire.

Pour le traitement de 1^{re} ligne, le coût d'acquisition de pembrolizumab en association est estimé à [REDACTED] € par patient. Le coût de pembrolizumab représente [REDACTED]% de ce coût d'acquisition, soit [REDACTED] €.

L'adjonction de pembrolizumab à la chimiothérapie à base de sel de platine + pemetrexed se traduit par un allongement de la durée de traitement par pemetrexed et donc par une augmentation des coûts d'acquisition de ce produit, mais dont l'impact ne représente que [REDACTED]% de l'impact budgétaire total.

[REDACTED]

A l'exclusion des hypothèses de prix et de parts de marché de pembrolizumab [REDACTED] toutes les autres hypothèses testées conduisent à une augmentation de l'impact budgétaire comprise entre 3% et 19%. Il existe un risque que l'impact budgétaire soit sous-estimé si les hypothèses retenues pour l'analyse de référence conduisent à une sous-estimation de la population cible, une sous-estimation de la durée de traitement ou une surestimation des taux de maintenance.

L'impact de l'introduction de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne sur les coûts des traitements de 2^e ligne n'est pas pris en compte. Il est attendu un transfert des coûts des immunothérapies de la 2^e ligne à la 1^{re} ligne, non évalué par l'industriel.

1.4 Conclusion de la commission

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

- le RDCR de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne dans le CBNPC non épidermoïde est estimé à 121 100€/QALY versus une chimiothérapie à base de sel de platine et de gemcitabine ou vinorelbine, au prix revendiqué, sur la population pour laquelle une ASMR II est revendiquée ;
- la chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed, qui est l'option actuellement la plus prescrite en 1^{re} ligne, n'est pas sur la frontière d'efficience ;
- le prix de pembrolizumab est le premier facteur de l'impact budgétaire, estimé à [REDACTED] pour traiter les trois premières cohortes incidentes représentant [REDACTED] patients.

Au vu de ces éléments, la CEESP considère que l'administration de pembrolizumab en 1^{re} ligne en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed, au prix revendiqué, cumule un RDCR très élevé et un impact budgétaire considérable.

La multiplication des indications des immunothérapies dans la prise en charge des cancers et les impacts budgétaires attendus mettent en danger la soutenabilité et l'équité du système de santé. Cela justifierait la mise en place d'un mécanisme spécifique de régulation du prix des immunothérapies. Plus généralement, la CEESP rappelle la nécessité d'un débat démocratique sur la valeur du gain en santé et l'allocation des ressources, comme l'a déjà recommandé la HAS dans son rapport d'analyse prospective pour 2018.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données en vie réelle sont indispensables afin d'observer l'efficacité à long terme, ainsi que la durée de traitement de pembrolizumab en condition réelle d'utilisation. Ce dernier point reste incertain, après plusieurs années d'utilisation dans plusieurs indications.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Durée de traitement maximal de 2 ans pour pembrolizumab non cohérente avec le RCP	-		
Arrêts de traitements non définis de manière homogène pour tous les comparateurs : biais favorable à pembrolizumab en association	-		
Méta-analyse : hétérogénéité due au switch over autorisé dans l'essai KN189 avec pembrolizumab en 2 ^e ligne susceptible de biaiser la frontière d'efficience et le RDCR.		+	
Spécification d'un modèle par morceau selon une approche non recommandée et insuffisamment argumentée.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Hypothèse de maintenance de 100% sur les comparateurs alors qu'une hypothèse de 66,6% est retenue dans l'analyse d'impact budgétaire (hypothèse favorable au produit)	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence de courbes multi-option dans analyse tous comparateurs sans 2 ^e ligne.		+	

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Durée de traitement maximal de 2 ans pour pembrolizumab non cohérente avec le RCP	-		
Toutes les données nécessaires à l'estimation du nombre moyen de cycle de traitement ne sont pas présentées et le taux maintenance retenu supérieur aux données de vie réelle	-		
L'approche retenue, fondée sur un nombre de cycles moyens, ne permet pas d'estimer un impact budgétaire annuel.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	KEYTRUDA® (pembrolizumab), anticorps monoclonal humanisé.
Laboratoire	MSD France
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
Indication AMM	Opinion positive du CHMP 26 juillet 2018 AMM centralisée 04 septembre 2018 En association à une chimiothérapie à base de pemetrexed et de sel de platine dans le traitement de 1 ^{re} ligne du CBNPC métastatique non épidermoïde avec des tumeurs non porteuses de mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
Indication revendiquée au remboursement	Identique à l'indication AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Aucun
Prix revendiqué	Flacon de 50 mg : ██████████ Flacon de 100 mg : ██████████
Historique du remboursement	10/01/2017 : mélanome avancé (non résécables ou métastatique), en monothérapie 11/05/2017 : CBNPC localement avancé ou métastatique, exprimant PD-L1 (TPS≥1%), après au moins une chimiothérapie, en monothérapie. 24/11/2017 : CBNPC métastatique, exprimant fortement PD-L1 (TPS≥50%), sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK, traitement de 1 ^{re} ligne en monothérapie. 24/04/2018 : carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant eu une chimiothérapie antérieure à base de sel de platine, en monothérapie. 04/10/2018 : lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV) ou inéligibles à une greffe et après un échec d'un traitement par BV, en monothérapie.
Estimations (industriel)	<ul style="list-style-type: none"> - Population cible - Dépense moyenne / patient - Montant remboursable - CA annuel
	<ul style="list-style-type: none"> - 18 031 patients incidents par an (cf. analyse d'impact budgétaire) - ██████████ (cf. analyse d'impact budgétaire) - ██████████ cumulés à 3 ans - Estimation non reprise

SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe; TTC : toutes taxes comprises.

3.2 Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	KEYTRUDA® (pembrolizumab) est une immunothérapie spécifique, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. 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.
Pathologie concernée	<p>Le cancer du poumon est le 2^e le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme, avec 49 109 nouveaux cas en 2017. Il s'agit de la 1^{re} cause de mortalité par cancer toute population confondue, avec environ 30 991 décès en 2017. Les CBNPC sont la forme histologique la plus fréquente de cancer bronchique (85% à 90% des cas), dont 75% à 85% sont non épidermoïdes. Environ 85% des patients atteints de CBNPC ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK. En l'absence de symptômes, 65% à 70% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé.</p> <p>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).</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>La stratégie thérapeutique est définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de la présence de mutation EGFR ou ALK, de réarrangement des gènes ROS1 ou BREF V600E, de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie (épidermoïde ou non), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patient.</p> <p>Dans l'indication, la stratégie thérapeutique de référence comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un sel de platine (préférentiellement le cisplatine ou, en cas de contre-indication, le carboplatine), - en association avec une des molécules suivantes : antinéoplasique (gemcitabine, vinorelbine) ; taxane (paclitaxel, docetaxel) ; pémétréxed. <p>Le bevacizumab peut être ajouté aux doublets de platine. Un traitement de maintenance peut être envisagé sous certaines conditions (réponse, ECOG).</p> <p>Les 2 stratégies les plus utilisées en France sont cisplatine + pemetrexed +/- bevacizumab et bevacizumab + carboplatine +paclitaxel. Le pembrolizumab en monothérapie est le traitement de référence chez les patients ne présentant pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK et exprimant fortement PD-L1 (TPS ≥ 50%).</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de 1^{re} intention dans l'indication, en substitution aux chimiothérapies. Pour les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS≥50%), 2 options à base de pembrolizumab sont disponibles (en association ou en monothérapie). En l'absence de données de comparaisons directes le choix doit se faire dans le cadre d'une réunion de concertation en prenant en compte le rapport bénéfices/risques au cas par cas.</p>

3.3 Essais cliniques en cours

En octobre 2018, 58 essais de phase III sponsorisés par MSD sont enregistrés dans la base clinicaltrials. L'industriel déclare que 22 études cliniques en cours sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension dans les 3 années à venir.

Deux études concernent le cancer du poumon (KN 407 et un essai en ouvert conduit en Chine). Les autres concernent différentes aires thérapeutiques : le cancer du sein, le mélanome, le myélome multiple, le lymphome de Hodgkin, le cancer gastroésophagial, le cancer de la tête et du cou, le carcinome hépatocellulaire, le cancer rénal et le cancer colorectal.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : demande d'extension d'indication de pembrolizumab aux patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique non épidermoïde, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique et ne présentant pas de mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'analyse médico-économique a pour objectif d'évaluer l'efficience de pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine en 1 ^{re} ligne, par rapport aux stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique et ne présentant pas de mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK.	Conforme
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Acceptable
Horizon temporel : à durée déterminée (10 ans en AR, 5 ans et 20 ans en AS)	Conforme
Actualisation : 4% (0% à 2% en AS)	Conforme
Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique en 1 ^{re} ligne de traitement. Exclusion des patients présentant une mutation tumorale de l'EGFR ou de l'ALK.	Conforme
Sous-populations d'analyse	
<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs expriment fortement le PD-L1 (TPS≥50%) en 1^{re} ligne de traitement. Exclusion des patients présentant une mutation tumorale de l'EGFR ou de l'ALK - Patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs avec un TPS<50% en 1^{re} ligne de traitement. Exclusion des patients présentant une mutation tumorale de l'EGFR ou de l'ALK 	
Sous populations estimées respectivement à 27,1% et à 72,9% de la population d'analyse en se basant sur la moyenne des données d'inclusions des essais KN 024 et KN 189.	

Evaluation déposée par l'industriel**Analyse critique SEESP****Options comparées**

Intervention : pembrolizumab en association à pemetrexed et une chimiothérapie à base de sel de platine (pembrolizumab en association) Acceptable

Compareurs :

- sel de platine + pemetrexed
- sel de platine + paclitaxel
- sel de platine + gemcitabine ou vinorelbine
- sel de platine + pemetrexed + bevacizumab
- sel de platine + paclitaxel + bevacizumab

Analyses de sensibilité : une analyse versus sel de platine +pemetrexed (seul comparateur dans l'essai KN189), et une analyse incluant atezolizumab.

Modélisation**Population simulée :**

cohorte ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai KN 189 (n=616) dont 30 patients français.

Analyse de la représentativité des patients à la population de l'indication française par rapport à l'essai académique français IFCT-GFPC-1101.

Sous-populations simulées selon l'histologie, à titre exploratoire exclusivement (analyse complémentaire).

Acceptable

Les données disponibles pour évaluer la représentativité de cette population par rapport à la population d'analyse sont peu importantes.

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 KN189.

Acceptable

Type de modèle adapté à la progression de la maladie, mais peu adapté à la modélisation de séquences de traitement.

Evaluation déposée par l'industriel

Evènements intercurrents

Arrêt de traitement :

- Pour pembrolizumab en association et pour sel de platine + pemetrexed : durées de traitement modélisées à partir d'une extrapolation des données de l'essai KN189 dans lequel une règle d'arrêt à 2 ans était appliquée au pembrolizumab.

- Autres comparateurs : SSP (utilisée comme proxy de la durée de traitement).

Effets indésirables :

EI de grades 3 et 4 liés au traitement avec un seuil d'incidence $\geq 1\%$ dans au moins un essai pivot, à l'exception des néphrites (dont la fréquence est $> 1\%$ seulement si les différents types sont considérées comme un même EI).

Traitement de 2^e ligne

Coûts appliqués à l'entrée dans l'état progression

Aucun EI pris en compte

Analyses de sensibilité : Analyse sans durée maximale pour pembrolizumab ; Analyse sans prise en compte des traitements de 2^e ligne (correction du switch et absence de coûts de 2^e ligne).

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 10 ans

Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle

Hypothèses d'extrapolation des données de survie :

- Pembrolizumab en association et bithérapie sel de platine + pemetrexed : les données de survie (SSP et SG) observées dans l'essai KN189 sont extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique. Le début de la période d'extrapolation est fixé pour la SG à 31S (pour les deux traitements), et pour la SSP à 39S (pembrolizumab en association) et à 21S (sel de platine + pemetrexed) sur la base du test de Chow.

- Autres comparateurs : effet traitement relatif supposé constant dans le temps versus pembrolizumab en association.

Analyse critique SEESP

Arrêts de traitement :

- règle d'arrêt à 2 ans non reprise dans le RCP
- définition non homogène : favorable à pembrolizumab en association (RDCR+23% si définition homogène).

Effets indésirables : acceptable

Traitement de 2^e ligne : Les données d'efficacité pour les comparateurs hors essai KN189 n'intègrent pas l'effet d'un traitement par pembrolizumab en 2^e ligne, alors que les coûts sont pris en compte.

La durée de simulation est acceptable

La durée des cycles est conforme

La démarche suivie pour l'extrapolation est conforme méthodologiquement.

Evaluation déposée par l'industriel

Méthode d'estimation des courbes de survie

- Proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de SSP.
- Proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre les aires sous la courbe de SG et SSP.
- Proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de SG (1 – SG).

Sources de données

► [Essai KN189](#)

Etude de phase III, multicentrique (16 pays et 143 centres), randomisée en double aveugle en groupes parallèles, contrôlée versus sel de platine + pemetrexed. 616 patients randomisés selon un ratio 2:1.

Résultats au cut-off du 8/11/2017, avec un suivi médian de 10,5 mois (min-max : [0,2 ; 20,4]).

- SG : HR=0,49, IC95% : [0,38 ; 0,64] en faveur du groupe pembrolizumab en association. Médiane de SG non atteinte dans le groupe pembrolizumab en association; elle était de 11,3 mois dans le groupe sel de platine + pemetrexed.
- SSP HR=0,52 ; IC95% : [0,43 ; 0,64] en faveur du groupe pembrolizumab en association. Les médianes de SSP étaient de 8,8 mois dans le groupe pembrolizumab en association et de 4,9 mois dans le groupe sel de platine + pemetrexed.

Un *switch over* vers pembrolizumab en monothérapie est observé pour 56,3% des patients du groupe contrôle.

► [Méta-analyse en réseau](#)

Hypothèse : efficacité des chimiothérapies indépendante du niveau d'expression PD-L1.

Revue systématique : sélection de 18 essais. Le réseau final inclut 12 essais pour la SG et 9 essais pour la SSP, dont l'homogénéité a été jugée satisfaisante par l'industriel.

Une approche se basant sur l'hypothèse des risques proportionnels (HR constants au cours du temps) et un modèle à effets fixes ont été retenus.

Analyse critique SEESP

Les sources sont clairement présentées.

Essai KN189 : médiane de survie non atteinte dans le bras pembrolizumab en association.

Choix méthodologiques fondant la méta-analyse correctement décrits et justifiés.

- Le fait que KN189 soit la seule étude autorisant le switch over avec pembrolizumab en 2^e ligne introduit une hétérogénéité majeure. L'estimation de la survie dans le bras sel de platine + pemetrexed est biaisée par rapport aux autres comparateurs. Cela peut biaiser la frontière d'efficience et le RDCR, s'il est estimé avec le mauvais comparateur.
- Réseau faible, la plupart des branches du réseau sont constituées d'un seul essai. La qualité des réseaux ne peut pas être correctement explorée.

Evaluation déposée par l'industriel**Construction des courbes de survie**

Pembrolizumab en association et Platine + Pemetrexed : les courbes de survie SSP et SG sont estimées par des modèles par morceaux :

- Morceau 1 : données observées (courbe de Kaplan-Meier) jusqu'à date de rupture de tendance estimée par le test de Chow (cf. tableau ci-dessous)
- Morceau 2 : ajustement par une fonction paramétrique des données observées sur la période postérieure aux temps de découpage

Sélection des fonctions paramétrique selon étude visuelle, critères statistiques AIC et BIC, plausibilité clinique (DSU 14 NICE).

Traitement	Temps d'utilisation des Courbes KM	Modèle paramétrique pour l'extrapolation
SSP pembro en association	S0 à S39	Weibull
SSP plat + pemetrexed	S0 à S21	Weibull
SG pembro en association	S0 à S31	Exponentielle
SG plat + pemetrexed	S0 à S31	Exponentielle

Autres comparateurs : Application des HR issus de la MAR aux courbes de survie de pembrolizumab en association.

Analyses de sensibilité : modèle en un seul morceau, choix du modèle paramétrique, extrapolation SEER après 5 ans, analyses de sensibilité sur les choix effectués pour la méta-analyse (inclusion d'essais, modèle à effet aléatoire, traitement de référence), évolution de l'effet du traitement après 2 ans.

Analyse critique SEESP

Le test de Chow est le seul argument apporté pour retenir un modèle par morceaux, alors que la rupture de tendance n'est pas confirmée visuellement par la fonction des risques cumulés.

Les fonctions d'ajustements sont sélectionnées sur les données disponibles après le changement de tendance. Les effectifs disponibles ne sont pas documentés et la robustesse de l'ajustement n'est pas discutée.

Rappel : Les HR issus de la méta-analyse ne prennent pas en compte la possibilité actuelle d'une 2^e ligne par immunothérapie.

Evaluation déposée par l'industriel**Estimation des événements intercurrents**Durées de traitement

- Pembrolizumab en association et sel de platine + pemetrexed : durées de traitement observées dans l'essai KN189 puis extrapolées selon une distribution exponentielle pour pembro en association et Gompertz pour sel de platine + pemetrexed.
- Pour les autres comparateurs : utilisation des courbes de SSP.

Fréquences d'EI : la fréquence par type d'EI est estimée par le pourcentage de patients ayant eu cet EI dans les essais cliniques pivots ayant servi à l'obtention de l'AMM des thérapies retenues. Une pondération est faite pour ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences observées.

EI appliqués sur une durée de 45,8 jours avec un IC95% [44,9-46,7] (durée moyenne observée dans KN189).

Fréquence des traitements de 2^e ligne (pour l'estimation des coûts uniquement) :

- distribution des traitements selon la 1^{re} ligne reçue et proportion de patients concernés fondées sur l'essai KN189 (avec correction sur les patients recevant un anti-PDL1 après pembro en asso).
- Durée de traitement en 2^e ligne fondée sur l'essai KN021G.

Analyses de sensibilité : traitement jusqu'à progression pour tous les comparateurs avec durée max à 2 ans pour pembrolizumab en association, durée de traitement observée dans l'essai sans durée max à 2 ans, choix de la distribution pour la 2^e ligne.

Analyse critique SEESP

Durée de traitement : conforme

Fréquence d'EI : conforme

Fréquence des traitements de 2^e ligne : le choix d'appliquer la proportion et la distribution des traitements observées dans l'essai KN189 est acceptable, mais il s'agit d'une hypothèse à confirmer.

16% des patients du bras pembrolizumab en association ont reçu une immunothérapie en monothérapie après arrêt du traitement. L'industriel ne précise pas si ces patients sont inclus ou non dans les patients à risques, le cas échéant leur prise en compte pourrait avoir un impact sur l'efficacité qui n'est pas discuté.

La durée des traitements de 2^e ligne aurait pu être davantage discutée. A minima, les durées de SPP simulées auraient pu être utilisées pour discuter la cohérence de la durée de traitement de 2^e ligne.

Mesure et valorisation de l'utilité**Source de données et méthode**

Les scores associés aux états de santé pré et post progression sont estimés par EQ-5D-3L (questionnaires recueillis dans l'essai KN189 et matrice de pondération française). Les scores d'utilité sont supposés indépendants du traitement reçu et du type histologique.

Le score SSP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients avant progression et sans EI.

La désutilité associée à la survenue d'un EI correspondant à la différence entre l'utilité moyenne des patients sans EI et l'utilité moyenne des patients avec EI.

Analyses de sensibilité : approche délai avant décès et approche EORTC QLQ-C30

Conforme

Mesure et valorisation des coûtsCoûts des traitements de 1^{re} ligne

- Coûts d'acquisition : hypothèse d'absence de perte de reliquat, estimation de la proportion de patients sous maintenance pour pembrolizumab en association issue de KN189, hypothèse de 100% pour les comparateurs.
- Coûts d'administration pour les séances : ENCC₂₀₁₅ associés aux GHM 28Z07Z, pondéré par la répartition public / privé.
- Coûts de transports pour toutes les séances de chimiothérapie : rapport de la cours des Comptes ₂₀₁₂.

Méthode adaptée.

A l'exception du taux non réaliste de poursuite du traitement après arrêt des sels de platine fixé à 100% (cf. 66% dans l'AIB)

Deux choix non argumentés :

- absence de coût de transport aux EI avec

Evaluation déposée par l'industriel

- Coûts liés aux EI : coût issu de la littérature ou, si pas de donnée disponible, de la pondération du coût des GHM valorisé par l'ENCC selon le secteur d'activité et le grade de l'EI.

Coûts des traitements de 2^e ligne :

- Coûts des traitements : coût moyen selon la 1^e ligne tenant compte de la distribution des traitements reçus, du pourcentage de patients traités et de la durée du traitement (données KN189) et de la durée des traitements de 2^e ligne (KN21G).
- Coûts des soins palliatifs : coût issu de la littérature (Chouaid et al. 2004).

Analyse de sensibilité : prix de pembrolizumab, xxxxxxxxxxxxxxxxx

Analyse critique SEESP

hospitalisation ;
- pour les soins palliatifs : non recours au GHM 23Z02Z.

Validation

Validation interne : Vérification des données, des formules, tests extrêmes de cohérence.

Validation externe : Mise en perspective des données françaises avec celles de l'essai clinique KN 189, des données de survie modélisées avec les données disponibles dans les essais, des HR ponctuels du modèle avec les données de l'essai KN 189 et des données d'utilité intégrées dans le modèle avec celles issues de la littérature.

Validation interne conforme.

Validation externe limitée par les données disponibles.

- Absence de validation des durées de traitement de 2^e ligne et de leur cohérence avec les trajectoires modélisées.

- Les survies modélisées des comparateurs sans pemetrexed sont dans les bornes inférieures des essais cliniques disponibles.

Analyse de l'incertitude

Des analyses de sensibilité sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées.

Analyses de sensibilité paramétrique : analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité etc.).

Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres ont été utilisées.

Conforme

Non conforme : Absence de la courbe multi-option pour l'analyse excluant les 2^e lignes.

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

5.1 Objectif de l'étude d'efficience

L'analyse médico-économique a pour objectif d'évaluer l'efficience de pembrolizumab en association avec pemetrexed et une chimiothérapie à base sel de platine en première ligne, par rapport aux stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique non épidermoïde, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique et ne présentant pas de mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

5.2 Choix structurants

Le Tableau 1 rapporte les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 1. Choix structurants tels que présentés par l'auteur

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	-
Horizon temporel	10 ans	5 ans et 20 ans
Actualisation	4%	0% et 2%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation d'EGFR ou d'ALK et quel que soit le taux d'expression (TPS) du PD-L1 en 1 ^{re} ligne de traitement.	Analyses en sous-groupe : - Population de patients TPS≥50% ; - Population de patients TPS<50%.
Comparateurs	Comparateurs retenus : - sel de platine associé à pemetrexed+maintenance - sel de platine associé à paclitaxel - sel de platine associé à gemcitabine ou vinorelbine - sel de platine associé à pemetrexed et bevacizumab+ maintenance - sel de platine associé à paclitaxel et bevacizumab + maintenance.	Analyse avec sel de platine + pemetrexed comme seul comparateur.

Analyse HAS

Type d'analyse

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

Perspective

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

La perspective 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 restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

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.

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée.

Les sous-populations d'analyse identifiées sont pertinentes considérant la différence de prise en charge (et donc de comparateurs) en fonction du score TPS.

Comparateurs

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

L'exclusion de comparateurs potentiels est correctement justifiée pour la plupart des thérapies (population d'intérêt différente ou absence de données). Il est toutefois noté que la faible utilisation en pratique n'est pas à elle seule un argument suffisant pour exclure un comparateur de l'analyse.

5.3 La modélisation

5.3.1 La population simulée

Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle correspondent à celles des patients de l'essai clinique Keynote 189 (KN189) incluant au total 616 patients.

Les patients éligibles pour inclusion dans cette étude étaient des adultes (hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus lors du consentement éclairé signé) avec :

- un diagnostic de CBNPC de type non épidermoïde de stade IV (stade M1a ou M1b), confirmé par histologie ou cytologie,
- la confirmation de l'absence d'indication aux thérapies ciblées (inhibiteur d'ALK et d'EGFR),
- au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST version 1.1 comme évalué par radiologie par l'investigateur local,

- l'absence de traitement systémique préalable pour le CBNPC avancé ou métastatique,
- un statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1,
- une espérance de vie d'au moins 3 mois.

Les caractéristiques des patients de l'essai KN189 (N=616 patients) ont été comparées à celles de l'essai académique français IFCT-GFPC-1101 et la cohorte nationale EOLE (Tableau 2).

L'étude IFCT-GFPC-1101 est un essai de phase III randomisée, français, multicentrique et en ouvert, évaluant, chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde au stade métastatique, deux stratégies de maintenance, l'une par pemetrexed et l'autre en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction. Cette étude a porté sur 932 patients de 72 centres français entre juillet 2012 et juin 2016.

L'étude observationnelle EOLE visait à décrire en vie réelle les caractéristiques, la prise en charge, l'efficacité et la tolérance d'une 1^{re} ligne de traitement par bevacizumab en association à une chimiothérapie chez des patients avec un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB-IV. Cette étude conduite entre février 2010 et juillet 2011 a inclus 423 patients recrutés par 122 médecins. Sur ces patients, 407 ont pu être évalués pour l'efficacité.

Tableau 2. Caractéristiques des patients dans les essais KN 189 et IFCT-GFPC 1101 (Perol M 2017) , et dans l'étude EOLE (Bennouna J 2017)

Source	KN189 (n=616)	IFCT-GFPC-1101 (n =932)	EOLE N=407
Genre (% hommes)	58,9%	69,2%	67,8%
Age médian (années)	64 (34-84)	60 (33-71)	60 (32,0 ; 84,0)
Origine ethnique, n (%)			
Caucasienne	581 (94,3)	NR	NR
Asiatique	18 (2,9)	NR	NR
Afro-américaine	14 (2,3)	NR	NR
Autre/manquante	3 (0,5)	NR	NR
Union européenne, n (%)	374 (60,7)	NR	NR
Poids (kg)	69,73 (n=30, pop française)	NR	NR
Surface corporelle (m2)	1,79 (n=30 pop française)	NR	NR
Statut tabagique, n (%)			
Ancien/Courant	88,1%	91,6%	87,5%
Jamais	11,9%	6,3%	12,5%
Score ECOG (%)			
0	43,2%	38,8%	40,0%
1	56,2%	60,8%	46,7%
2	0,2%	0,1%	11,7%
Inconnu/autre	0,5%	0,2%	0,5%
Statut PD-L1 à l'inclusion, n (%)			
<1%	190 (30,8)	NR	NR
≥1%	388 (63,0)	NR	NR
≥1-49%	186 (30,2)	NR	NR
≥50%	202 (32,8)	NR	NR
Statut non évaluable	38 (6,2)	NR	NR
Stade			
M1a	NR	19,3%	NR
M1b	NR	80,6%	NR
Métastases cérébrales	17,5%	19,8%	NR
Histologie, n(%)			
Adénocarcinome	96,1%	87,7%	91,2%
Autre	4,9%	12,2%	8,5%
Mutation de l'EGFR	NR	2,2%	5,5%
Non réalisé manquant	NR	11,5%/1,7%	NR

Analyse HAS

Sur la base des caractéristiques disponibles dans les deux études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée semble acceptable. Cependant, les données disponibles ne permettent de comparer qu'un faible nombre de caractéristiques.

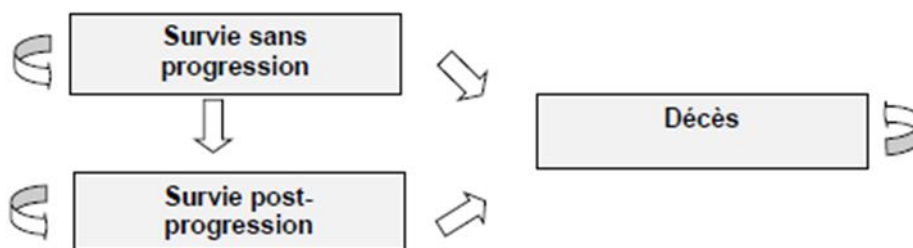
Les patients inclus dans l'essai KN189 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score ECOG ≤ 1 et pronostic vital supérieur à 3 mois). Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients ayant un état de santé dégradé. Compte tenu du mode d'action des immunothérapies, il est possible que les patients ayant un état de santé dégradé ne reçoivent pas pembrolizumab en 1^{re} ligne, mais ce point devrait être confirmé en conditions réelles d'utilisation.

5.3.2 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 1. Structure du modèle



► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables (EI).

Les EI pris en compte sont ceux de grades 3 et 4 liés au traitement, avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 1% dans au moins un essai pivot, à l'exception des néphrites (dont la fréquence est <1% lorsqu'elles sont considérées séparément, mais >1% si elles sont considérées ensemble).

La fréquence des EI est supposée indépendante de la durée du traitement, le modèle comptabilise les conséquences des EI en termes de désutilité et de coût (hors diabète et insuffisance rénale chronique) à l'entrée du modèle.

Arrêt de traitement

Pour pembrolizumab en association et pour sel de platine+ pemetrexed, les arrêts de traitements modélisés correspondent aux arrêts toutes causes observés dans l'essai clinique KN189 (progression de la maladie, non observance, toxicité inacceptable, survenue d'une maladie intercurrente ou d'une grossesse).

Pour tous les autres comparateurs, les arrêts de traitement correspondent à la progression de la maladie (utilisée comme proxy de la durée de traitement).

L'application d'un coût de traitement de 2^e ligne, incluant une immunothérapie, à ces comparateurs sans bénéfice additionnel introduit un biais défavorable à ces comparateurs. Lors de l'échange technique, une analyse n'intégrant pas les coûts de 2^e ligne et corrigée du cross-over a été demandée à l'industriel. Le RDCR sans prise en compte des traitements de 2^e ligne est de 121 100€ (+24,64%).

Par ailleurs, 16% des patients du bras pembrolizumab en association ont reçu une immunothérapie en monothérapie après arrêt du traitement (7,2% pembrolizumab, 8,8% nivolumab). L'impact de cette 2^e ligne sur l'efficacité mesurée n'est pas connu et ne peut être corrigé. Aucun coût n'a été appliqué pour une immunothérapie de 2^e ligne dans le bras pembrolizumab en association. La prise en compte de la distribution observée dans KN189 a été testée en analyse de sensibilité, l'impact est de +4,47%.

5.3.3 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.

Hypothèses d'extrapolation des données observées

SSP et SG pour le pembrolizumab en association et pour sel de platine + pemetrexed.

Les données de survie observées dans l'essai KN189 sont utilisées directement (courbes de Kaplan-Meier) puis extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.

Le début de la période d'extrapolation a été fixé en retenant la date du plus grand pic sur le graphique du test de Chow (cf. construction des courbes de survie).

SSP et SG pour les autres comparateurs

L'extrapolation de la SG et de la SSP des autres comparateurs est réalisée en supposant un effet traitement relatif constant dans le temps versus pembrolizumab en association.

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.

Ce choix est une hypothèse potentiellement 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 KN189 est conforme méthodologiquement.

L'hypothèse d'un HR constant dans le temps est acceptable.

L'approche retenue pour extrapoler les effets traitements de pembrolizumab en association revient à considérer que l'effet observé sur la population ITT se poursuit dans une population qui n'est plus sous traitement. L'hypothèse sous-jacente d'une rémanence de l'effet traitement après l'arrêt du traitement n'est pas justifiée par l'industriel.

5.3.4 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

ESSAI KN189

Etude de phase III, multicentrique (16 pays et 143 centres), randomisée en double aveugle en groupes parallèles, contrôlée versus sel de platine + pemetrexed (voir critère d'inclusion dans la partie population simulée).

Au total, 616 patients sélectionnés ont été randomisés (selon un ratio 2:1) incluant 410 patients dans le groupe pembrolizumab en association et 206 patients dans le groupe sel de platine + pemetrexed. Le 1^{er} patient a été recruté le 15 février 2016 et la date du 1^{er} cut-off était le 8 novembre 2017. Le switch-over vers une monothérapie par pembrolizumab était possible dans les deux bras : 56,3% des patients ont été concernés dans le bras sel de platine + pemetrexed aucun dans le bras pembrolizumab en association.

Les stratifications suivantes étaient prévues au protocole : expression de PD-L1 (TPS<1% vs ≥1%) ; choix du sel de platine (carboplatine vs cisplatine), antécédent tabagique.

Résultats au 8 novembre 2017 avec un suivi médian de 10,5 mois (min-max : [0,2 ; 20,4]).

- La SG : réduction statistiquement significative du risque de décès de 51,0% (HR=0,49, IC95% : [0,38 ; 0,64]) en faveur de pembrolizumab en association. La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe pembrolizumab en association; elle était de 11,3 mois dans le groupe sel de platine + pemetrexed.
- La SSP : réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 48% (HR=0,52 ; IC95% : [0,43 ; 0,64]) en faveur du groupe pembrolizumab en association. Les médianes de SSP étaient de 8,8 mois dans le groupe pembrolizumab en association et de 4,9 mois dans le groupe sel de platine + pemetrexed.

META-ANALYSES EN RESEAU

Une méta-analyse en réseau a été effectuée pour estimer l'effet relatif sur la SSP et la SG des comparateurs non inclus dans KN189 versus pembrolizumab en association. Pour que les réseaux soient faisables, il est fait l'hypothèse que l'efficacité des chimiothérapies est indépendante du niveau d'expression PD-L1.

Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre pour construire le réseau.

La revue de littérature a permis de sélectionner 17 essais (cf. annexe pour plus de détails), jugés suffisamment semblables, sur le plan clinique et méthodologique, pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse en réseau.

Le réseau final inclut 12 essais pour documenter la SG et 9 essais pour documenter la SSP, dont 3 études portant sur une population exclusivement asiatique.

Les stratégies intégrées dans le réseau sont les suivantes :

- Sel de platine + pemetrexed (incluant la maintenance)
- Sel de platine + paclitaxel + bevacizumab
- Sel de platine + pemetrexed (incluant la maintenance) + pembrolizumab
- Sel de platine + vinorelbine
- Sel de platine + gemcitabine
- Sel de platine + pemetrexed + bevacizumab (incluant la maintenance)
- Sel de platine + docétaxel.

Méthode d'analyse

Deux approches différentes ont été testées pour estimer les HR de SSP et SG :

- une approche se basant sur l'hypothèse des risques proportionnels (HR constants au cours du temps) ;
- une approche se basant sur l'hypothèse des risques non proportionnels (HR non constants au cours du temps).

Les résultats ne mettent pas en évidence de violation de l'hypothèse des risques proportionnels, quelles que soient les interventions considérées et le critère SG ou SSP. L'hypothèse de risques constants dans le temps a été jugée acceptable par l'industriel et retenue pour l'ensemble des réseaux.

Par ailleurs, des modèles à effets fixes ont été utilisés pour l'estimation des HR.

Tableau 3. Récapitulatif des sources utilisées

Comparateurs	Méthode
pembrolizumab en association	Extrapolation à partir de KN189
sel de platine + pemetrexed	Extrapolation à partir de KN189
sel de platine + paclitaxel	HR issus de la MAR
sel de platine + gemcitabine ou vinorelbine	
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab	
Sel de platine + paclitaxel et bevacizumab	

Analyse de la HAS

Les sources sont clairement présentées.

Essai KN189

La médiane de survie n'a pas été atteinte dans le bras pembrolizumab en association à la date du cut off. De nouvelles analyses sont attendues fin 2019.

Méta-analyse

La revue systématique répond aux recommandations méthodologiques en vigueur.

Le réseau est pauvre. Il y a peu d'essais pour documenter les différents critères, considérant le nombre de comparateurs retenus (12 essais pour 8 interventions incluses dans les réseaux). La plupart des branches du réseau sont constituées d'un seul essai.

La qualité des réseaux ne peut pas être correctement explorée, puisqu'aucune boucle ne permet de tester la cohérence du réseau.

L'analyse de l'hétérogénéité des essais est parcellaire. Elle repose principalement sur les critères de sélection des populations. L'hétérogénéité sur les traitements de 2^e ligne n'a pas été discutée, entre les essais anciens sans immunothérapie après la 1^{re} ligne à base de sels de platine, et l'essai KN189, qui autorise un *switch over* vers pembrolizumab. Cette hétérogénéité génère un biais en faveur de l'association pemetrexed + sels de platine par rapport aux autres régimes à base de sels de platine. L'efficacité relative de pemetrexed + sels de platine, dont près de 57% des patients ont reçu du pembrolizumab en 2^e ligne, est surestimée par rapport à l'efficacité relative des autres régimes à base de sels de platine.

En conséquence, les résultats de la méta-analyse ne peuvent pas fonder une évaluation de l'efficience sans correction de cette hétérogénéité.

► 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 KN189

Les données de l'essai KN189 sont utilisées dans le modèle, sans ajustement sur le cross-over.

Choix d'une modélisation par morceaux

Le test de Chow a été utilisé afin de justifier le recours à des modélisations par morceau et pour identifier la date de rupture de tendance dans les séries de données de survie.

L'analyse des courbes du test de Chow en retenant la date du plus grand pic sur le graphique du test de Chow.

- Pour la SG : à 31 semaines pour pembrolizumab en association et pour sel de platine + pemetrexed.
- Pour la SSP : à 39 semaines pour pembrolizumab en association et à 21 semaines pour sel de platine + pemetrexed.

La 1^{re} partie des courbes de survie SSP et SG de pembrolizumab en association et de sel de platine + pemetrexed est modélisée directement à partir des courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai KN189.

La 2^e partie est dérivée de l'ajustement de ces données par une fonction paramétrique.

Choix des fonctions paramétriques d'ajustement des données observées

Les fonctions paramétriques ont été sélectionnées selon leur qualité d'ajustement avec les données observées sur la période postérieure aux temps de découpage, en suivant la méthodologie recommandée par le NICE (DSU 14) : étude visuelle des courbes de survie, estimation des critères statistiques AIC et BIC et analyse de la plausibilité clinique des extrapolations.

Les Tableau 4 précisent les fonctions retenues et leurs justifications pour l'ajustement des courbes de SSP et de SG.

Tableau 4. Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN189

	Traitement	Courbes KM	Modèle paramétrique	Justification	Analyse de sensibilité
SSP	pembro en association	S0 à S39	Weibull après S39	AIC/BIC : Weibull et log-normale Weibull par cohérence avec plat+pemetrexed	Log-normale après S39
	Sel de platine + pemetrexed	S0 à S21	Weibull après S21	AIC/BIC : Gamma généralisée et Weibull Weibull sur la valeur moyenne des AIC/BIC	Gamma généralisée après S21
SG	pembro en association	S0 à S31	Exponentielle après S31	AIC/BIC : exponentielle Inspection visuelle : exponentielle	Log-normale après S31 Etude SEER après 5 ans et un rapport de risque instantané constant
	Sel de platine + pemetrexed	S0 à S31	Exponentielle après S31	AIC/BIC : Log-normale et Gompertz Log-normale non cohérente avec pembro en asso (courbes qui se croisent à 4 ans) Exponentielle plus cohérente avec pembro en asso.	

Méthode pour estimer les courbes de survie à partir de la méta-analyse

La méta-analyse en réseau permet d'estimer des HR pembrolizumab en association versus les chimiothérapies non incluses dans l'essai KN189.

Les HR issus de la méta-analyse ont été appliqués à la SSP et la SG de pembrolizumab en association.

Analyse de la HAS*Modélisation par morceau*

Le choix d'un modèle à deux morceaux se justifie lorsqu'il existe une rupture de tendance, qui ne permet pas d'appliquer le même modèle d'ajustement sur toute la période d'observation des données. Cette hypothèse, retenue par l'industriel, repose sur l'analyse du test de Chow, qui étudie l'instabilité des coefficients théoriques d'un modèle de régression linéaire.

Cette hypothèse de rupture ne s'observe pas dans les courbes de log-risque cumulé, et aucun argument clinique n'a été apporté par l'industriel pour la justifier. Le test de Chow reposant sur la spécification d'un modèle linéaire, aucun argument statistique ne permet de s'assurer qu'il n'existe pas de modèle paramétrique qui permette d'ajuster les données de survie sur toute la période d'observation. Le recours à un modèle à un seul morceau réalisé en retenant une fonction de Weibull pour la SG et la SSP augmente le RDCR de 7% environ. L'incertitude autour du RDCR estimé à partir d'un modèle à un morceau n'est pas connue.

Présentation des méthodes de sélection des fonctions d'ajustement

La méthode de sélection est conforme aux recommandations. Les arguments qui sous-tendent le choix des fonctions sont explicités et des analyses de sensibilité ont été réalisées.

L'ajustement par morceau implique de sélectionner les fonctions d'ajustements sur les données disponibles après le changement de tendance (S31 pour la SG, S39 pour la SSP de pembrolizumab en association et S21 pour la SSP de sel de platine + pemetrexed). L'industriel ne présente pas les effectifs restant après rupture et ne discute pas de la robustesse des choix des fonctions paramétriques au regard des données disponibles. Pour la SG, il reste 60% à 70% des patients à risque. Pour la SSP, la proportion est d'environ 60% pour le bras contrôle mais d'environ 30% pour le bras traitement.

► Données introduites dans le modèle

Figure 2. Courbes de SSP modélisées à partir de l'essai KN189

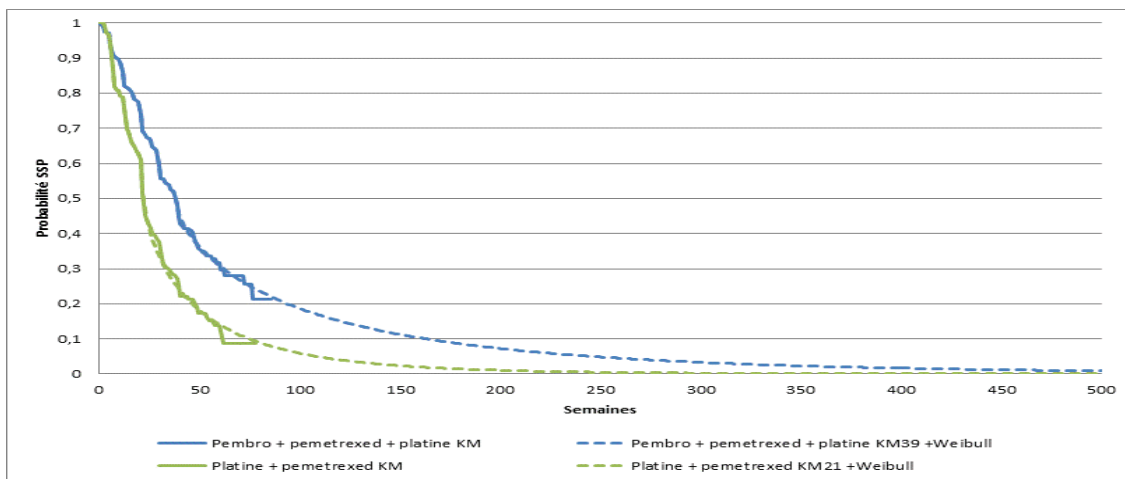


Figure 3. Courbes de SG modélisées à partir de l'essai KN189

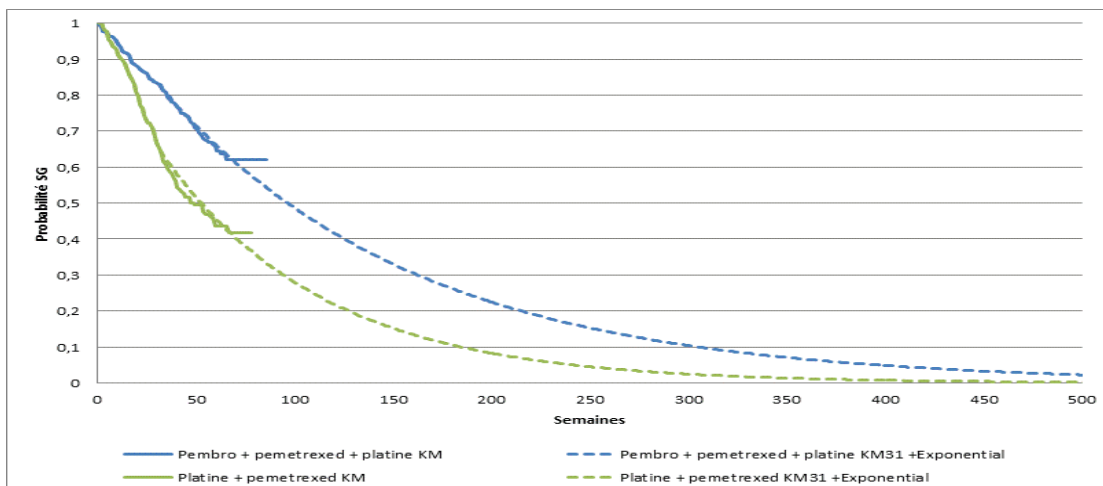
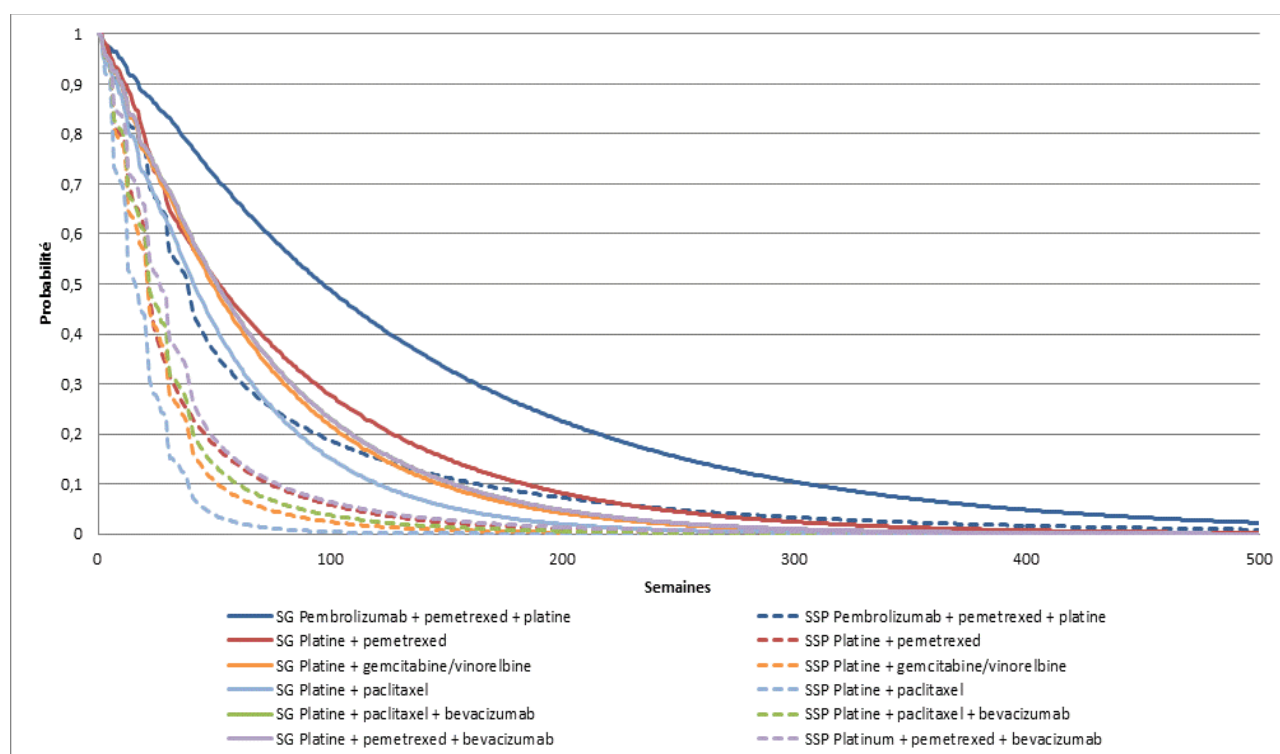


Tableau 5. HR issus de la MAR

vs pembrolizumab en association	Survie sans progression HR [IC95%]	Survie globale HR [IC95%]
platine + paclitaxel	0,31 [0,22 – 0,42]	0,38 [0,25 – 0,58]
platine + gemcitabine / vinorelbine	0,45 [0,29 – 0,69]	0,47 [0,27 – 0,81]
platine + pemetrexed + bevacizumab	0,61 [0,44 – 0,84]	0,49 [0,32 – 0,74]
platine + paclitaxel + bevacizumab	0,51 [0,38 – 0,68]	0,49 [0,33 – 0,73]

Figure 4. Courbes de survie sans progression et de survie globale introduites en analyse de référence



5.3.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents

► Estimation des durées de traitement

Pembrolizumab en association et sel de platine + pemetrexed.

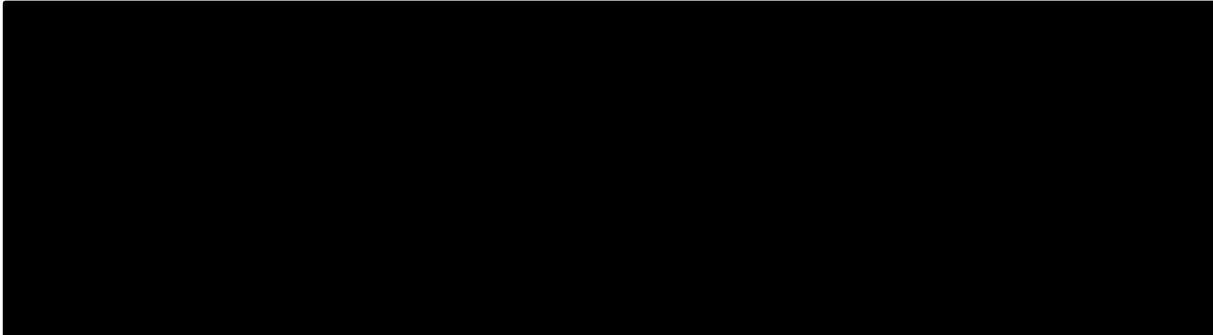
A la date de cut off de l'essai KN189, 14% des patients étaient toujours sous traitement. Pour estimer les durées moyennes de traitement, les courbes de Kaplan Meier de durée jusqu'à arrêt de traitement ont été ajustées par une fonction paramétrique puis extrapolées.

Le choix de cette distribution a été fait selon une combinaison des critères AIC et BIC et d'une inspection visuelle des courbes.

Pour le bras pembrolizumab en association, la distribution exponentielle a été retenue.

Pour le bras pemetrexed + sels de platine, la correspondance par inspection visuelle au courbe Kaplan Meier a été privilégiée pour retenir une distribution de Gompertz.

Figure 5. Courbes de durée de traitement



Pour les autres comparateurs

Les durées moyennes de traitement ont été estimées à partir des courbes de survie sans progression.

► **Estimation des fréquences d'événements indésirables**

La fréquence par type d'EI est estimée par le pourcentage de patients ayant eu cet EI dans les essais cliniques pivots ayant servi à l'obtention de l'AMM des thérapies prises en compte :

- KN189 (Gandhi 2018) pour pembrolizumab en association et sel de platine + pemetrexed ;
- PointBreak (Patel, Socinski, & Garon, 2013) pour sel de platine + pemetrexed + bevacizumab (seuil d'incidence retenu dans cet essai non précisé) ;
- ECOG 4599 (Sandler 2006) pour sel de platine avec paclitaxel +/- bevacizumab ;
- Wozniak (1998) pour sel de platine + gemcitabine ou vinorelbine.

La récurrence est prise en compte pour pembrolizumab en association et sel de platine + pemetrexed. Les intitulés des EI n'étant pas homogène dans les essais, des regroupements ont été proposés et validés par un comité d'experts.

Une pondération visant à ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences totales observées dans l'essai KN189 a été appliquée. Le coefficient de sel de platine + pemetrexed a été appliqué aux autres comparateurs.

Tableau 6. Fréquences des EI

	Pembro en association	platine + pemetrexed	Platine vin/gem +	Plat+pac+bev	Plat+pem +bev	Plat+pac
Anorexie	2,17%	0,75%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anémie	30,69%	30,59%	36,02%	0,00%	17,98%	1,35%
Asthénie+ fatigue	19,97%	9,00%	30,88%	0,00%	16,34%	0,00%
Arrêt cardiaque	0,72%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Arythmies et troubles de la conduction cardiaque	1,74%	0,75%	2,20%	0,00%	0,00%	0,00%
Augmentation des transaminases/phosphatases	0,72%	2,25%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Colite	0,72%	3,75%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Complications cutanées	5,64%	4,50%	0,00%	3,45%	0,00%	0,75%
Complications pulmonaires	17,21%	25,34%	4,41%	0,00%	0,00%	0,00%
Constipation	1,45%	0,75%	5,14%	0,00%	0,00%	0,00%
Diarrhées	7,82%	6,75%	5,14%	0,00%	0,00%	0,00%
Déséquilibre électrolytique	21,85%	14,25%	0,00%	14,07%	0,00%	1,65%
Diabète	1,45%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Epanchement péricardique	0,43%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Epanchement pleuraux	1,74%	6,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Evènement thromboembolique	2,89%	3,75%	5,14%	0,30%	4,80%	0,00%
Hémorragie grave	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,70%	0,00%
Hypertension	3,62%	3,75%	0,00%	10,50%	5,10%	1,05%
Infections	4,20%	3,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Insuffisance rénale aiguë	0,29%	0,00%	0,91%	0,00%	0,00%	0,00%
Insuffisance rénale chronique	1,45%	0,00%	3,97%	0,00%	0,00%	0,00%
Nausées	5,36%	5,25%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Néphrite	2,17%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Neuropathie	0,00%	0,00%	3,67%	0,00%	0,00%	0,00%
Troubles hématologiques	41,68%	39,44%	121,27%	38,23%	38,68%	25,19%
Neutropénie fébrile	10,28%	3,00%	0,00%	7,80%	2,10%	3,00%
Stomatite	0,72%	0,75%	2,94%	0,00%	0,00%	0,00%
Syncope	3,62%	1,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Thrombocytopénie	19,25%	11,10%	8,82%	2,40%	34,94%	0,30%
Vision	0,00%	0,00%	2,20%	0,00%	0,00%	0,00%
Vomissements	6,37%	4,50%	30,14%	0,00%	0,00%	0,00%
Fréquence cumulée pondérée modélisée	216,25%	180,68%	262,56%	74,52%	122,64%	34,34%

La durée des EI est estimée à partir de ce qui a été observée dans KN189 en moyenne : 45,8 jours avec un IC95% [44,9-46,7].

► Estimation des proportions de traitements reçus en 2^e ligne

En s'appuyant sur les données de l'étude KN189, le pourcentage de patients recevant une 2^e ligne de traitement est de :

- 56,5% après un régime à base de sels de platine
- 45,8% après pembrolizumab en association.

L'industriel se fonde sur la littérature pour justifier la vraisemblance de 50% de patients non traités en L2. Il se réfère notamment à l'avis de la Commission de Transparence d'Opdivo® en date du 11 janvier 2017 qui cite plusieurs études observationnelles telles que LENS (reportant une proportion de 56,1%), ESCAP (reportant une proportion de 52,6%) ainsi que FRAME (reportant une proportion de 51,4%) et retient un taux moyen d'éligibilité à une deuxième ligne de 50%.

La distribution des traitements de 2^e ligne observée dans l'essai KEYNOTE-189 pour le groupe chimiothérapie, a été appliquée aux autres chimiothérapies considérées. La distribution des traitements de 2^e ligne après pembrolizumab en association a été recalculée pour exclure les patients ayant reçu une 2^e ligne par pembrolizumab ou nivolumab en monothérapie (environ 16% des pa-

tients inclus). Un retraitement par immunothérapie n'est pas attendu en vie réelle par l'industriel, car non conforme aux recommandations françaises.

Tableau 7. Traitements de 2^e ligne considérés

Régime 2 ^e ligne	1L pembro en association	1I chimiothérapies
Sel de platine + pemetrexed	21,3%	-
Docetaxel	78,7%	13,5%
Nivolumab	0,0%	14,6%
Pembrolizumab	0,0%	71,9%
Maintenance par pemetrexed	100%	NA

Les durées de traitement en 2^e ligne ont été estimées à partir de l'essai KN021G, à l'exception de la durée de la maintenance estimée à partir de l'essai KN189. La cohorte G de l'étude KN021 est une phase II, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association versus sel de platine + pemetrexed, chez des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde à un stade avancé ou métastatique, naïfs de traitement systémique pour le CBNPC au stade avancé ou métastatique et sans mutation EGFR ou ALK.

Tableau 8. Durée des traitements de 2^e ligne considérés (jours)

Régime 2 ^e ligne	Après une 1 ^{re} ligne pembrolizumab en association	Après une 1 ^{re} ligne à base de sels de platine
Anti-PDL1	■	■
Autres traitements	■	■
Thérapie de maintenance	■	■

Analyse HAS

La méthode d'estimation de survenue des événements considérés dans le modèle est clairement décrite et acceptable.

Événements indésirables

Le choix d'appliquer la même durée à tous les comparateurs est adapté. Il peut cependant être noté que l'estimation de la durée des EI de grade 3-4 est variable en fonction de l'essai considéré (45,8 jours à partir de KN189 et 31,5 jours dans KN024). Il n'est pas attendu d'impact de cette variabilité.

Traitement de 2^e ligne

Le choix d'appliquer la proportion, la distribution ainsi que la durée des traitements, observées dans l'essai KN189 est acceptable en l'absence de données en conditions réelles d'utilisation. La non prise en compte d'une 2^e ligne par anti-PD1 après pembrolizumab en association est conforme aux recommandations françaises, cette hypothèse est acceptable dans l'analyse de référence. Cependant, le taux observé de cette pratique dans l'essai KN189 n'est pas négligeable (16% dans KN189). Si ces pratiques non recommandées devaient être observées en conditions réelles d'utilisation, l'impact sur le RDCR serait une augmentation de +4,5%.

Enfin, proportionnellement au temps passé dans l'état post-progression, la durée de traitement après une chimiothérapie est plus importante qu'après pembro-

lizumab en association. Ce point n'a pas été discuté. A minima, les durées de SPP simulées auraient pu être utilisées pour discuter la cohérence de la durée de traitement de 2^e ligne.

5.4 Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1 Méthode et données

Sources de données

Les scores d'utilité appliqués sont issus des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai clinique KN189, valorisés par l'algorithme français.

Dans l'essai, le questionnaire a été collecté :

- sur les 5 premiers cycles de traitement, tous les 3 cycles (9 semaines) le reste de la 1^{re} année, puis tous les 4 cycles (12 semaines) tant que les patients étaient sous traitement ;
- lors de la visite d'arrêt du traitement ;
- 30 jours après l'arrêt que les patients aient ou non bénéficié du *cross-over*.

Méthode d'estimation des scores d'utilité SSP et SPP et de la désutilité liée aux EI

Les utilités spécifiques à chaque bras de traitement n'étaient pas statistiquement significatives, sauf dans l'état post-progression à l'avantage de pembrolizumab. Les scores d'utilité sont supposés indépendants du traitement reçu et du type histologique dans l'analyse de référence.

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.

Tableau 9. Scores d'utilité et de désutilités dans le modèle

Etat de santé	N1	N2	Moyenne	Erreur standard	IC95%
SSP (avec EI)	213	546	0,627	0,013	(0,602 ; 0,652)
SSP (sans EI)	510	2159	0,767	0,0056	(0,757 ; 0,778)
SPP	179	351	0,644	0,017	(0,612 ; 0,677)

N1 : nombre de patients avec un score EQ5D non manquant ; N2 : nombre d'enregistrements avec un score EQD non manquant ; Score EQ5D à l'inclusion non inclus

La désutilité associée à une administration par IV n'a pas été prise en compte (supposée négligeable).

L'essai KN189 ne permettait pas d'estimer la désutilité associée à chaque type d'EI. Une désutilité moyenne a été appliquée, correspondant à la différence entre l'utilité moyenne des patients sans EI et l'utilité moyenne des patients avec EI (questionnaires collectés pendant un EI de grade 3 ou 4).

La valeur du décrétement d'utilité lié aux EI, appliquée à chaque comparateur en début de modélisation pour les EI aigus et par cycle pour les EI chroniques, a été estimée à partir de la fréquence et de la durée des EI de grade 3-4 (Tableau 10).

Tableau 10. Valeur du décrétement appliquée à chaque comparateur

	Décrétement d'utilités EI aigus	Décrétement d'utilités EI chroniques
Pembrolizumab en association	0,0312	0,0039
Platine + Pemetrexed	0,0262	0,0000
Platine +Paclitaxel	0,0060	0,0000
Platine + Gemcitabine/Vinorelbine	0,0454	0,0051
Platine + Pemetrexed + bevacizumab	0,0221	0,0000
Platine + Paclitaxel+ bevacizumab	0,0131	0,0000

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en prenant en compte l'estimation des utilités tenant compte du délai avant décès et celles obtenues à partir d'un questionnaire spécifique (EORTC QLQ-C30).

Analyse de la HAS

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

Il est noté que le taux de remplissage des questionnaires décroît avec le temps et plus fortement dans le bras sel de platine + pemetrexed : 64 questionnaires ont été complétés dans ce bras à la semaine 30, puis 20 à la semaine 48 (contre respectivement 211 puis 89 dans le bras pembrolizumab en association). Le nombre de questionnaires correspondant aux visites d'arrêts et après arrêt n'est pas clairement présenté. De même, il n'est pas possible de savoir précisément, à partir des données fournies, le nombre de questionnaires disponibles pour documenter l'utilité SSP sans EI.

5.5 Mesure et valorisation des coûts

5.5.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition des traitements, d'administration pour les traitements par voie intraveineuse (IV) y compris le transport, de soins de support, de prise en charge des événements indésirables, de 2^e ligne et de fin de vie.

5.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₈ (taux d'inflation décembre 2018).

Tableau 11. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Acquisition des traitements (hors GHS)			
Pembrolizumab	200 mg /3 semaines		
Pemetrexed	500mg/m ² /3 semaines	Alimta : 838,04€TTC/ 500mg 176,17€TTC/100mg	JO 19/12/2017
		Fresenius Kabi : 602,34€TTC/500mg 126,62€TTC/100mg	
Bevacizumab	15mg/kg /3 semaines	240,85€ TTC/4ml 886,29€ TTC/16ml	JO 22/12/2017
Administration			
Administration IV	en HDJ	396,39 €	ENCC MCO ₂₀₁₅ (GHM28Z07Z) PMSI ₂₀₁₇
Transport	A chaque IV : 2 trajets (A/R)	41 €	Cours des comptes, 2012
Soins de support			
EPO	1 injection/3 semaines	694,03€TTC/injection + 7€ acte infirmier	AMELI
Ondansétron	1 comprimé 8mg	11,46€/2 comprimés	JO 06/03/2008 JO 13/12/2017 JO 20/12/2017
Aprétitant	2 gélules de 80mg	40,90€/2 gélules	
Prédnisolone	3 fois 2,5 comprimés de 20mg	3,41€/20 comprimés	
Vitamine B12	1 ampoule de 4 mL /3 cycles	1,95€/6 ampoules	
Acide folique	1 comprimé de 400 ug	2,92€/30 comprimés	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Événements Indésirables			
Alopécie	Fréquences varient selon le traitement reçu. CF. Tableau 6 Pour les EI chroniques, le coût est hebdomadaire.	156,88 €	Vouk et al. 2016
Anémie		5 878,54 €	Chouaid et al. 2017
Anoréxie		4 444,68 €	
Asthénie		598,89 €	
Augmentation des transaminases		3 577,00 €	
Colites		3 533,05 €	
Complications cutanées		237,10 €	
Complications pulmonaires		5 905,59 €	
Déséquilibre électrolytique		3 832,15 €	
Diarrhée		2 942,34 €	
Effet toxique oculaire		286,98 €	
Événement thromboembolique		3 396,98 €	
Hémorragie grave		3 837,00 €	
Hypertension		47,01 €	
Infections		3 559,63 €	
Nausée		2 097,14 €	
Neuropathie		264,70 €	
Neutropénie		95,05 €	
Neutropénie fébrile		842,13 €	
Stomatite		492,60 €	
Thrombocytopénie		212,13 €	
Vomissement		2 150,29 €	
Hyperglycémie : Aigue chronique		3 832,15 € 161,45 €	Chouaid et al. 2017 ENTRED 2007
Arrêt cardiaque		13 791,23 €	ENC ₂₀₁₅ / PMSI ₂₀₁₇
Arythmie et trouble du rythme		4 622,88 €	
Epanchement péricardique		29 870,59 €	
Epanchement pleuraux	5 676,76 €		
Inconscience	3 719,17 €		
Réaction allergique (non classées ailleurs)	9 063,68 €		
Syncope	3 989,25 €		
Constipation	89,12€		
Insuffisance rénale Aigue chronique	6 962,18 € 556,54 €	ENC ₂₀₁₅ / PMSI ₂₀₁₇ Vallier et al. 2006	
Néphrites : aigue chronique	1 749,30 € 556,54 €	ENC ₂₀₁₅ / PMSI ₂₀₁₇ , AMELI Vallier et al. 2006	
Traitements de 2^e ligne			
2L après chimio	Coût estimé selon la proportion de patients traité, la distribution des traitements et leur durée.	5 030€ (y compris administration)	Essai KN189 distribution
2L après pembro + chimio		24 477€ (y compris administration)	Essai KN021G durée (essai de phase II)
EPO	1 injection /3 semaines pendant 9 semaines (si docétaxel) + coût injection	694,71€ 7€	Aranesp JO 20/12/2017 AMELI

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
G-CSF	1 injection/4 semaines pendant 9 semaines (si docétaxel) + coût injection	978,39€ 7€	Neulasta JO 20/12/2017 AMELI
Soins palliatifs	Une fois, appliqué à chaque patient décédé	5 210€	Chouaid et al. 2004

Descriptif

► Coût associés aux traitements de 1^{re} ligne

Coût du test

Le coût du test PD-L1 n'est pas intégré dans le modèle. Il est fait l'hypothèse que ce test est fait en routine chez tous les patients du fait de son intégration dans la stratégie diagnostique du CBNPC.

Coût d'acquisition des traitements de 1^{re} ligne et de maintenance

Le coût d'acquisition de chaque molécule a été estimé en utilisant :

- les posologies décrites dans les RCP ;
- une distribution autour du poids et de la surface corporelle moyenne retrouvée dans l'essai KN 189 (1,79m²) pour obtenir un coût par cycle de bevacizumab et de pemetrexed sous l'hypothèse d'absence de perte de reliquat ;
- une pondération entre la part des patients recevant Almintia ou son générique en fonction des parts de marché observées dans les données du GERS de juillet 2018 pour pemetrexed (17% pour le générique) ;
- un taux d'observance de 95,6% pour pembrolizumab en association ; 96,4% pour pemetrexed + sels de platine).

Pour pembrolizumab en association, le coût est appliqué aux courbes de durée de traitement en tenant compte des taux d'observance et de la durée maximale de traitement sous pembrolizumab.

Tableau 12. Estimation du coût de traitement par cycle

Traitement	Coût par dose reçue	Nombre de cycles modélisés
Pembrolizumab en association	██████████	████████████████████
Platine + Pemetrexed	██████	████████████████
Platine +Paclitaxel	██	██████████
Platine + Gemcitabine ou Vinorelbine	██	██████████
Platine + Pemetrexed + bevacizumab	██████████	██████████
Platine + Paclitaxel+ bevacizumab	██████████	██████████

Coût d'administration

Pour les IV, le coût d'administration a été estimé de la façon suivante :

- Identification du GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur en séances » valorisé à partir de l'ENCC MCO 2015. Le coût d'administration retenu est hors molécules en sus et pondéré par les effectifs des séjours réalisés en établissements publics et privés à partir des données 2017 du PMSI. Le coût par administration a été estimé à 396,39€.

- A chaque administration est appliqué le coût d'un aller-retour estimé à partir du coût des transports professionnalisés pris en charge par l'assurance maladie en 2010 selon la répartition des moyens utilisés (1,9 milliards d'euros) (Cours des comptes 2012). Le coût d'un aller-retour a été estimé à 82€.

Coût des soins de supports

Le coût moyen des traitements de support d'une chimiothérapie à base de sels de platine appliqué par cycle est estimé à 188,7€. Ce coût comprend :

- de l'EPO et le coût de son injection à domicile pour 20% des patients, selon avis d'experts ;
- des antiémétiques administrés les jours suivants la chimiothérapie (phase retardée), en se fondant sur les recommandations AFSOS 2017 (AFSOS 2017).

Le coût moyen des traitements de prévention des carences sous pemetrexed appliqué par cycle est estimé à 3,65€. Selon les posologies recommandées dans le RCP, de l'acide folique, de la vitamine B12 et de la prednisolone sont administrées en traitement support au pemetrexed.

Coût des événements indésirables

Une revue de la littérature a été réalisée pour identifier les coûts unitaires disponibles, principalement la publication de Chouaid et al. 2017 (Chouaid C 2017).

En l'absence de données dans la littérature, seul le coût d'hospitalisation a été considéré pour les événements cardiaques, les épanchements pleuraux, les syncopes et diminution du niveau de conscience et les chocs anaphylactiques (identification des séjours dans la base PMSI₂₀₁₇ et valorisation sur les tarifs GHS₂₀₁₈).

Pour trois événements indésirables, d'autres postes de coûts que les hospitalisations ont été considérés selon une méthodologie propre à chacun.

- Constipation : recours à deux experts oncologues¹ pour définir le nombre d'actes de diagnostic et de consultations de spécialiste en ambulatoire, et le pourcentage d'hospitalisation. Valorisation par les montants remboursés (BioI'AM) ou les tarifs (CCAM, GHS).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA). Aucun coût n'a été considéré pour 37,5% des patients². Dans la phase aiguë (12,5% des patients), seul le coût d'hospitalisation a été considéré (identification des séjours dans la base PMSI³ et valorisation sur les tarifs GHS₂₀₁₈). En phase chronique, qui concerne 50% des patients, le coût hebdomadaire est estimé à partir de l'estimation du remboursement annuel moyen de l'ALD19 « néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif » (Vallier et al. 2006).
- Néphrite. En phase aiguë (86,7% des patients), le nombre d'actes de diagnostic et de consultations de spécialiste en ambulatoire, et le pourcentage d'hospitalisation en court séjour a été estimé sur avis de deux experts. Valorisation par les montants remboursés (BioI'AM) ou les tarifs (CCAM, GHS). En phase chronique, qui concerne 13,3% des patients, le coût hebdomadaire est estimé à partir de l'estimation du remboursement annuel moyen de l'ALD19 « néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif » (Vallier et al. 2006). Pour 23,1% des

¹ L'avis d'experts a été requis lorsqu'aucune donnée n'a pu être retrouvée dans la littérature, ou lorsque qu'il semblait pertinent de confronter les données identifiées à la pratique clinique. Les deux experts sollicités sont le Pr. Christos CHOUAID et le Pr. Maurice PÉROL (médecins pneumologues, spécialistes en oncologie).

Une réunion du comité scientifique s'est tenue en leur présence, et tous deux ont été sollicités par courrier électronique par la suite pour : la répartition des patients selon les grades de sévérité (grade 3 ou grade 4), la validation des GHMs considérés, la consommation de ressources pour la prise en charge de certains événements (e.g. examens diagnostiques effectués). Chacun a été consulté indépendamment et leurs recommandations ont été confrontées avant une validation finale.

² Selon l'industriel, cela correspond aux patients dont l'IRA est secondaire à une complication (coûts non liés au traitement) et aux patients ayant une IRC de grade 2 (coûts négligeables).

³ Niveaux 3 et 4 du GHM « Insuffisance rénale, sans dialyse », avec pondération public/privé.

patients dont la néphrite a évolué en IRA, des coûts de prise en charge de l'IRA sont pris en compte.

Le coût total tout EI confondu est estimé en appliquant la fréquence des EI.

► Coûts des traitements ultérieurs

Les coûts des traitements de 2^e ligne sont appliqués en une fois au premier cycle après l'arrêt du traitement initial.

Tableau 13. Coûts des traitements de 2^e ligne considérés

Régime 2 ^e ligne	1L pembro en association	1I chimiothérapies
Coûts totaux	5 030€	24 477 €
Acquisition	3 351 €	22 121 €
Administration	1 679 €	2 357 €

Sous docétaxel, 50% des patients sont sous EPO et 50% sous G-CSF pendant une durée maximum de 9 semaines (avis d'experts).

Coûts de fin de vie

Un coût de fin de vie est appliqué au moment du décès de chaque patient dans le modèle. Ce coût provient d'une étude de 2004 (Chouaïd C1 2004) qui rapporte le coût sur 3 mois d'un patient atteint de CBNPC avancé en incluant les coûts des soins palliatifs.

Intégration dans le modèle

Le Tableau 14 récapitule les coûts appliqués par poste de coût selon le traitement reçu.

Tableau 14. Coût par état de santé, traitement et évènements indésirables – analyse de référence

	PEMB + PEMX +	PLAT + PEMX	PLAT + PAC	PLAT + PAC + BEV	PLAT + PEMX + BEV	PLAT + GEM/VIN
SSP par cycle						
Acquisition de traitement	■	■	■	■	■	■
Administration			■			■
Traitement de support		■		■	■	■
EI (coûts appliqués au 1^{er} cycle)						
EI	■	■	■	■	■	■ €
Coût des traitements ultérieurs						
2 ^e ligne	■			■		
Fin de vie			■			

Analyse HAS

La méthode d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées est claire et conforme aux recommandations, à l'exception d'une incohérence avec le choix retenu dans l'analyse d'impact budgétaire pour le pourcentage de patients sous maintenance pour les comparateurs. Dans l'analyse de l'efficience, ce taux est de 100% alors qu'il est de 66% dans l'analyse d'impact budgétaire et que ce choix est soutenu par des données. Un taux de maintenance de 100% pour les comparateurs est favorable au produit évalué.

Concernant l'application des traitements de 2^e ligne, le coût des différents postes inclus dans « administration » et « acquisition » (transport, traitement de support)

n'est pas détaillé. Il est noté que la présentation de l'industriel de la durée des traitements de 2^e ligne n'est pas adaptée au choix retenu de ne pas avoir d'anti PDL1 après un traitement par pembrolizumab en association et pas de maintenance possible après une 1^{re} ligne par chimiothérapie.

Les coûts de transports n'ont pas été appliqués en cas d'EI impliquant une hospitalisation. Le choix retenu n'a pas été justifié. Il est noté que l'estimation des coûts de transports se fonde sur le rapport de la cours des compte de 2012 (Cours des comptes 2012) alors qu'un rapport plus récent est disponible (2016).

Concernant l'estimation des coûts de fin de vie, le choix de se référer à une donnée issue de la littérature non française de 2004 plutôt que de prendre en compte les GHM de soins palliatifs 23Z02Z n'a pas été discuté.

5.6 Processus de validation

5.6.1 Validation interne du modèle

Plusieurs tests ont été mis en place pour tester la validité interne du modèle. En particulier, les tests suivants ont été réalisés, vérification :

- de la concordance entre les données d'entrées dans le modèle et les données des sources mentionnées
- des formules
- que les mêmes coûts et les mêmes effets des traitements pour les deux comparateurs donnent des résultats identiques ;
- que le nombre de patients simulés est le même pendant toute la période considérée ;
- qu'en mettant tous les coûts à 0, le coût total est bien 0 pour chacun des cycles ;
- 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.

5.6.2 Validation externe

► Validation des données sources d'efficacité

Données d'efficacité clinique

Essai KN189

L'industriel a comparé les résultats sur la SG et la SSP observés dans le groupe chimiothérapie seule aux données de l'essai IFCT-GFPC-1101. Il estime qu'ils sont du même ordre de grandeur (Tableau 15).

Tableau 15. Synthèse des résultats de l'étude KN189 et de l'essai académique français IFCT-GFPC-1101

	KN189		Etude IFCT-GFPC-1101	
	Pembro_asso	Plat+ pemX	Plat + gem	Plat + pemX
SG	Non atteinte	11,3 [8,7 ; 15,1]	10,8 [9,6 ; 12,0]	10,4 [8,7 ; 11,6]
SPP	8,8 [7,6 ; 9,2]	4,9 [4,7 ; 5,5]	4,9 [4,5 ; 5,3]	4,5 [4,3 ; 5,1]

► Validation des sorties du modèle en terme de survie

Pour pembrolizumab en association, l'industriel a comparé les données de survie à long-terme disponibles dans les essais cliniques développés dans le mélanome avancé aux sorties du modèle

(essai KN001⁴ et KN006⁵). Dans l'essai KN 006, 55% de patients traités par pembrolizumab sont en vie après 2 ans. Dans l'essai KN 001, 37% des patients traités par pembrolizumab sont en vie après 4 ans dans la population totale. Pour l'industriel, ces données suggèrent une estimation conservatrice pour extrapoler la SG du bras pembrolizumab en association dans le modèle avec un taux de survie estimé à 47% à 2 ans et à 21% à 4 ans.

Pour les comparateurs avec pemetrexed et sans pemetrexed, la SSP et la SG simulées ont été comparées aux principaux essais évaluant des stratégies sel de platine + pemetrexed (Tableau 16) et sans pemetrexed (*Moyenne de la survie simulée par le modèle pour les chimiothérapies à base de pemetrexed 1 : bras carboplatine + pemetrexed, N= 182, Zinner et al. (lecture graphique des Figures 2A, B et C) ; 2 : bras cisplatine + pemetrexed, N= 51, Bennouna et al. (Figures 2 et 3) ; 3 : bras cisplatine + pemetrexed, N= 80, Galetta et al. (Figure 4) 4 : bras cisplatine + pemetrexed + bevacizumab, N=472, Patel et al. (Figure 2 et 3) ; 5 bras cisplatine + pemetrexed N=465, Perol et al (lecture graphique des figures de la présentation réalisée

Tableau 17).

Les médianes de durée SSP ont été utilisées pour valider la cohérence des durées de traitements modélisées (4,4 mois pour les comparateurs avec pemetrexed et 4,9 mois pour celles sans).

Tableau 16. Comparaison entre la survie des essais et celle simulée par le modèle pour les chimiothérapies avec du pemetrexed

	Modèle*	PRONOUNCE ¹	NAVotrial 01 ²	ERACLE ³	POINTBREAK ⁴	IFCT-GFPC-1101 ⁵
SSP						
Médiane de SSP	≈5 mois	4,4 mois	4,3 mois	8,1 mois	6 mois	4,5 mois
% de patients en SSP						
à 6 mois	≈44%	≈40%	29,4%	≈78%	≈50%	≈40%
à 12 mois	≈16%	≈15%	7,8%	≈30%	23,9%	≈15%
à 18 mois	≈9%	≈5%	3,9%	≈25%	≈12%	≈9%
à 24 mois	≈5%	≈2%	≈1%	≈15%	≈<10%	≈5%
SG						
Médiane de SG	≈12 mois	10,5 mois	10,8 mois	14 mois	12,6 mois	10,4 mois
% de patients en SG						
à 6 mois	≈72%	≈70%	72,5%	≈95%	≈75%	≈65%
à 12 mois	≈50%	≈45%	45,1%	≈58%	52,7%	≈45%
à 18 mois	≈36%	≈30%	31,4%	≈40%	≈35%	≈30%
à 24 mois	≈26%	≈20%	≈20%	≈30%	24,4%	≈20%

*Moyenne de la survie simulée par le modèle pour les chimiothérapies à base de pemetrexed 1 : bras carboplatine + pemetrexed, N= 182, Zinner et al. (lecture graphique des Figures 2A, B et C) ; 2 : bras cisplatine + pemetrexed, N= 51, Bennouna et al. (Figures 2 et 3) ; 3 : bras cisplatine + pemetrexed, N= 80, Galetta et al. (Figure 4) 4 : bras cisplatine + pemetrexed + bevacizumab, N=472, Patel et al. (Figure 2 et 3) ; 5 bras cisplatine + pemetrexed N=465, Perol et al (lecture graphique des figures de la présentation réalisée

⁴ Etude de phase I/II multicentrique, ouverte conduite chez des patients atteints d'un mélanome avancé naïfs de traitement ou prétraités par ipilimumab.

⁵ Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab, chez des patients atteints d'un mélanome avancé et naïfs de traitement par ipilimumab.

Tableau 17. Comparaison entre survie des essais et celle simulée par le modèle pour les chimiothérapies sans pemetrexed

	Modèle*	AVAIL ¹	BEYOND ²	ECOG 4599 ³	JO19907 ⁴	Johnson et al. 2004 ⁵	NAVotrial 01 ⁶
SSP							
Médiane de SSP	≈4,9 mois	6,1 mois	6,5 mois	4,5 mois	5,9 mois	4,2 mois	4,2 mois
% de patients en SSP							
à 6 mois	≈40%	≈50%	≈55%	≈30%	≈50%	≈25%	33,0%
à 12 mois	≈9%	≈10%	<5%	≈10%	≈5%	≈10%	11,0%
à 18 mois	≈4%	0%	0%	<5%	0%	≈10%	5,0%
à 24 mois	≈2%	0%	0%	0%	0%	≈10%	≈%
SG							
Médiane de SG	≈10,8mois	-	17,7 mois	10,3 mois	23,4 mois	14,9 mois	10,2 mois
% de patients en SG							
à 6 mois	≈70%	-	≈90%	≈75%	≈95%	-	69,0%
à 12 mois	≈45%	-	≈70%	≈45%	≈70%	-	40,0%
à 18 mois	≈29%	-	≈50%	≈25%	≈55%	-	30,0%
à 24 mois	≈19%	-	≈40%	≈15%	≈50%	-	≈20%

*Moyenne de la survie simulée par le modèle pour les chimiothérapies sans pemetrexed: bras cisplatine + gemcitabine + placebo, N= 347, Reck et al. 2009 (lecture graphique Figure 3); 2 : bras paclitaxel + carboplatine, N= 138, Zhou et al. (lecture graphique Figure 2A et 3A); 3 : bras carboplatine + paclitaxel, N= 444, Sandler et al. (lecture graphique Figure 2); 4 : bras carboplatine + paclitaxel, N= 59, Niho et al. (lecture graphique Figure 2); 5 : bras carboplatine + paclitaxel, N= 32, Johnson et al.; 6 : bras cisplatine + vinorelbine, N= 102, Bennouna et al. 2014 (Figures 2 et 3).

Validation des résultats

Les HR ponctuels à 5 et 10 ans de la SG modélisés sont légèrement supérieurs aux HR de l'essai KN189. Les HR ponctuels à 5 et 10 ans de la SSP sont similaires aux HR de l'essai KN189.

Tableau 18. HR de l'essai KN189 et HR ponctuels des extrapolations de la SSP et SG à 5 et 10 ans

	KN189 vs Plat+ PemX	HR ponctuel 5 ans vs Plat + PemX	HR ponctuel à 10 ans vs Plat + PemX
SSP	0,52	0,531	0,524
SG	0,49	0,633	0,633

► Validation externe des données d'utilité

Données d'utilité

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 et Goker 2013) et Nafees et al (Nafees, Stafford et Gavriel 2008). L'étude de Chouaid et al. semble l'approche la plus comparable avec celle de l'essai KN189. Les données considérées dans la soumission de nivolumab dans le CBNPC au Nice ont également été présentées.

Tableau 19. Valeurs d'utilités associées à la présence de la progression ou non, présentées dans les précédentes soumissions dans le CBNPC (NICE) versus utilités calculées dans KN189

Etat du modèle	Soumission nivolumab	Nafees et al. (2008)	Chouaid et al. (2013)	KN189
Pré-progression	0,75	0,65	0,67	0,739
Post-progression	0,592	0,47	0,59	0,644

Selon l'industriel, les utilités issues de l'essai KN189 ne semblent pas élevées par rapport à celles de l'étude Chouaid et al.. La différence est légèrement au-dessus du seuil de pertinence clinique

en post-progression avec + 0,05. Les données de la littérature ne sont toutefois pas directement comparables à celles provenant de l'essai KN189:

- Non comparabilité des états de santé : pour les études de Nafees 2008 et Chouaid 2013, de dériver une utilité propre à un état pré-progression avec ou sans évènement indésirable.
- Non comparabilité des populations : l'étude Nafees et al. (2008) a inclus des individus en population générale au Royaume-Uni. L'étude Chouaid et al. (2003) a inclus des patients CBNPC, mais leur utilité a été valorisée en utilisant l'algorithme de dérivation de l'utilité du Royaume-Uni.

La différence observée entre les utilités issues de Nafees et al. et celles de KN189 peut s'expliquer, selon l'industriel, par le fait que ces utilités sont issues des préférences d'une population générale et non d'une population de patients.

Analyse de la HAS

La démarche mise en œuvre pour la validité interne et externe du modèle est bien décrite et en accord avec les données disponibles. L'absence de validation des durées de traitement de 2^e ligne et de leur cohérence avec les trajectoires modélisées est toutefois regrettée.

Pour les comparateurs sans pemetrexed, il est noté que les survies modélisées sont plutôt dans les bornes basses de ce qui a pu être observé dans les essais cliniques disponibles. Le modèle pourrait donc être défavorable à ces traitements.

La comparaison avec l'étude de Chouaid et al. montre que les scores estimés à partir de l'essai KN 189 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). Les différences sont cliniquement pertinentes, les données auraient pu être testées.

5.7 Résultats et analyses de sensibilité

5.7.1 Analyse de référence retenue par l'industriel

► Résultat de l'étude d'efficience

Dans l'analyse de référence retenue par l'industriel (analyse multi-comparateurs incluant les traitements de 2^e ligne), la frontière d'efficience se compose de Sel de platine+ paclitaxel, sel de platine + gemcitabine/vinorelbine, sel de platine + pemetrexed et pembrolizumab en association. Le RDCR de pembrolizumab en association versus sel de platine + pemetrexed est estimé à 97 159 €/QALY. Cela représente un gain de 0,66 QALY (8 mois) pour un surcoût de 64 407€ (Tableau 20, Figure 6).

En retenant le critère de l'année de vie gagnée, la frontière d'efficience est modifiée. Elle se compose de Sel de platine+ paclitaxel, sel de platine + gemcitabine/vinorelbine, et pembrolizumab en association. Le RDCR de pembrolizumab en association versus sel de platine + gemcitabine ou vinorelbine est estimé à 70 230 €/AVG. Cela représente un gain de 1,15 année de vie gagnée (14 mois) pour un surcoût de 80 589 € (Tableau 20, Figure 7).

Tableau 20. Résultats de l'analyse de référence retenue par l'industriel

	Coûts taux	to- vie	Années de QALY	Dominance ou RDCR années de vie	Dominance ou RDCR en QALY
Plat + paclitaxel	██████	1,03	0,70		
Plat + gem/vin	██████	1,24	0,81	36 045€	70 312 €
Plat + PemX	██████	1,45	0,99	Dominance étendue	92 292 €
Plat + paclitaxel + beva- cizumab	██████	1,29	0,89	Dominance stricte	Dominance stricte
Plat + PemX + beva- cizumab	██████	1,29	0,89	Dominance stricte	Dominance stricte
Pembro_asso	██████	2,39	1,65	70 230€	97 159 €

Figure 6. Frontière d'efficience de l'analyse de référence en coût/QALY

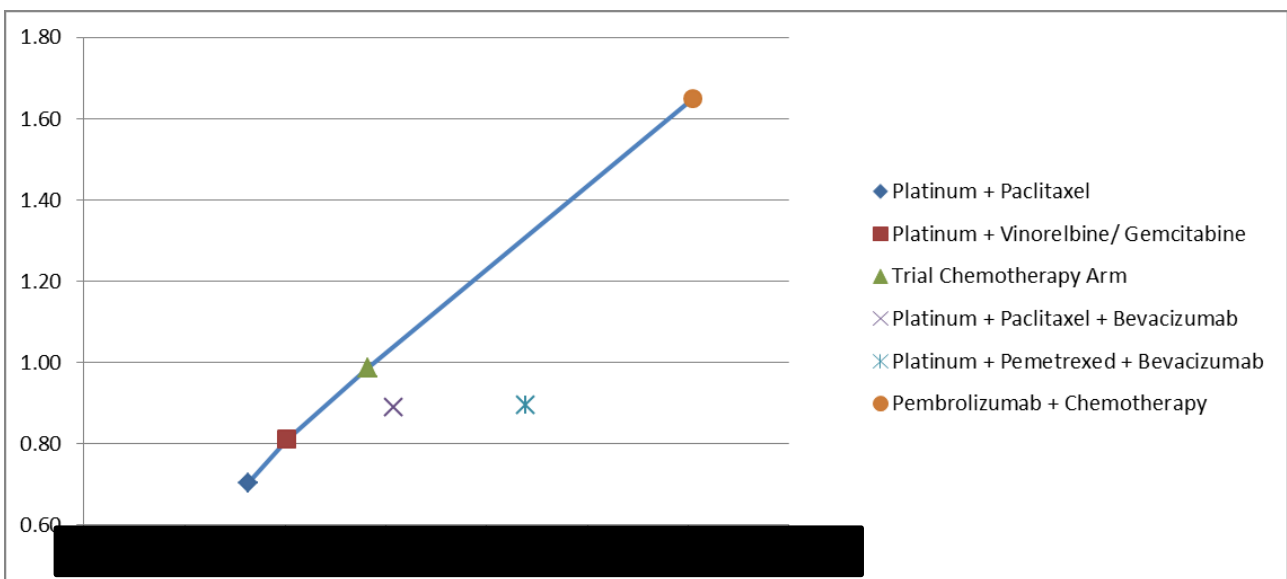
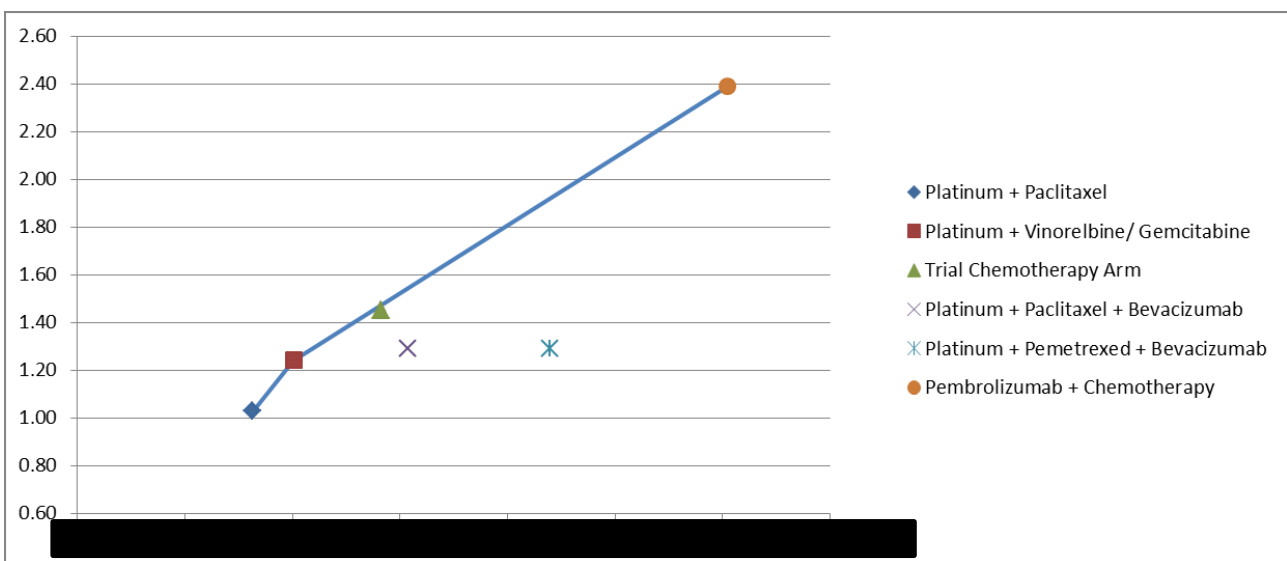


Figure 7. Frontière d'efficience de l'analyse de référence en coût/année de vie



► Résultats de l'analyse de coûts

Le coût moyen total par patient est estimé à [REDACTED] € [REDACTED] €, dont [REDACTED] € de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED]%) sur l'horizon temporel de 10 ans (Tableau 21).

Pour les comparateurs, la prise en compte de pembrolizumab en 2^e ligne représente une part importante du coût total (30% à 75%).

Tableau 21. Coût par poste pour chaque intervention comparée

Type de coût	PEMB + PEMX +	PLAT + PEMX	PLAT + PAC	PLAT + PAC + BEV	PLAT + PEMX + BEV	PLAT + GEM/VIN
acquisition	[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
co-médication	[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
administration	[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
traitements de 2L	[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
soins palliatifs	[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
EI	[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
Total	120 838 €	56 431 €	32 611 €	61 525 €	87 817 €	40 249 €
vs. Pembro en asso	-	64 407 €	88 226 €	59 313 €	33 021 €	80 589 €

► Résultats de santé

L'extension d'indication de pembrolizumab en 1^{re} intention dans le CBNPC représente un gain allant de 0,66 à 0,95 années de vie en parfaite santé (8 à 11,4 mois) et un gain de 0,94 à 1,36 années de vie non ajustées sur la qualité (11,3 à 16,3 mois) par rapport aux autres interventions sur l'horizon temporel de 10 ans (Tableau 22).

Tableau 22. Résultats en années de vie gagnées et en QALY

	PEMB + PEMX +	PLAT + PEMX	PLAT + PAC	PLAT + PAC + BEV	PLAT + PEMX + BEV	PLAT + GEM/VIN
Années de vie	2,39	1,45	1,03	1,29	1,29	1,24
SSP (mois)	[REDACTED]	7,58	4,45	7,11	8,53	6,31
SPP (mois)	[REDACTED]	9,83	7,89	8,46	7,05	8,68
QALY	1,65	0,99	0,70	0,89	0,89	0,81

5.7.2 Analyse de l'incertitude

► Incertitude associée aux choix structurants de l'évaluation

Les analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants sont présentées dans le tableau ci-dessous. La méthodologie appliquée dans les analyses exploratoires en sous-population est détaillée ci-après.

Tableau 23. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants

	Scénario			Comparateur sur la FE	Résultats AR 97 159€	
	Nom	Analyse de référence	Analyse de sensibilité		RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR
Choix structurants	Durée de simulation	10 ans	5 ans	Plat + PemX	121 062€	+24,6%
			20 ans	Plat + PemX	94 418€	-2,82%
	Actualisation	4%	0%	Plat + PemX	88 489€	-8,92%
			2%	Plat + PemX	92 847€	-4,44%
	Comparateur	Tous comparateurs (atelozumab exclu)	Tous comparateurs (atelozumab inclus)	Plat + PemX	97 159€	0%
			Sel de platine + pemetrexed	Plat + PemX	97 159€	0%
	Population d'analyse	Population totale	Sous-population TPS≥50	Plat + PemX*	82 804€	-14,77%
			Sous-population TPS<50	Plat + Gem/Vin	82 592€	-14,99%

* Pembrolizumab en monothérapie est dominé au sens généralisé.

Focus sur la méthode retenue pour les analyses en sous-population

Pour l'analyse en sous-population TPS<50%, les comparateurs et la méthode mise en œuvre pour estimer les courbes de survie et la survenue d'événements sont identiques à ce qui est proposé pour la population totale. La seule différence est l'exclusion des patients présentant un score TPS≥50 dans l'essai KN 189.

Pour l'analyse en sous-population TPS≥50%, les comparateurs pris en compte sont pembrolizumab en monothérapie et sel de platine+ pemetrexed. Les arrêts de traitement et les événements indésirables associés à pembrolizumab en monothérapie sont issus de l'essai KN024. Pour l'estimation des courbes de survie, une méthode de comparaison indirecte ajustée a été privilégiée par l'industriel. Les bras chimiothérapie des essais KN024 et KN189 ont été utilisés comme référence⁶. La méthode Bucher a été appliquée après ajustement des populations et des bras de traitement, en utilisant une pondération par l'inverse de la probabilité de traitement.

L'estimation ponctuelle de la SG et de la SSP apparait en faveur de pembrolizumab en association, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs (pour la SG HR 0,65 [0,25 ; 1,28] et pour la SSP HR 0,69 [0,40 ; 1,19]).

Tableau 24. Récapitulatif des méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG

Population	Traitement	Extrapolation	Justification
TPS<50%	Pembrolizumab en association	SSP : KM KN189 de S0 à S39 puis Weibull SG : KM KN189 de S0 à S31 puis exponentielle	Choix du modèle paramétrique par cohérence avec analyse en population totale.
	Sel de platine + pemetrexed	SSP : KM KN189 S0 à S21 puis Weibull SG : KM KN189 de S0 à S31 puis exponentielle	

⁶ 202 patients ont été sélectionnés dans l'étude KN189, incluant 132 sujets dans le bras pembrolizumab en association et 70 dans le bras sel de platine + pemetrexed. 199 patients ont été sélectionnés dans l'étude KN024, incluant 97 sujets dans le bras pembrolizumab et 102 patients dans le bras de sel de platine + pemetrexed.

	Autres comparateurs	HR issus de la MAR	
TPS≥50%	Pembrolizumab en association	SSP : KM KN189 de S0 à S39 puis Weibull SG : KM KN189 de S0 à S31 puis exponentielle	Choix du modèle paramétrique par cohérence avec analyse en population totale.
	Sel de platine + pemetrexed	SSP : KM KN189 S0 à S21 puis Weibull SG : KM KN189 de S0 à S31 puis exponentielle	
	Pembrolizumab en monothérapie	HR issus de la comparaison indirecte ajustée sur données individuelles	

L'évaluation des scores d'utilité de pembrolizumab en monothérapie repose sur les questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai KN024. Il a été considéré que l'absence de chimiothérapie pouvait avoir un impact positif sur l'utilité. Les différents scores d'utilité ont été estimés en multipliant les scores d'utilité par état de santé du bras de chimiothérapie de KN189 par le ratio des utilités pembrolizumab en monothérapie par rapport au bras chimiothérapie de la KN024.

Tableau 25. Scores d'utilité associés à pembrolizumab en monothérapie

	SSP (avec EI)	SSP (sans EI)	SPP
Pembrolizumab en monothérapie	0,731	0,802	0,647

► **Incertitude associée aux hypothèses et choix de modélisation**

Tableau 26. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des hypothèses et choix de modélisation

	Scénario			Comparateur sur la FE	Résultats AR 97 159€	
	Nom	AR	Analyse de sensibilité		RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR
Extrapolation	Modélisation	Modèle à 2 morceaux	Modèle à 1 morceau	Plat + Gem/Vin	104 086€	+7,13%
	SSP	Exponentielle	Log-normale pour Pembro_asso	Plat + Gem/Vin	91 913€	-5,4%
			Gamma généralisée pour plat + pemX	Plat + Gem/Vin	96 141€	-1,05%
	SG	Weibull	Log-normale pour pembro_asso	Plat + Gem/Vin	62 476€	-35,7%
			Log-normale pour Plat + pemX	Plat + Pem	501 893€	+416,57%

			Extrapolation SEER après 5 ans	Plat + Pem	92 265€	-5,04%
	Effet traitement après 2 ans	Risques instantanés indépendants pour chaque comparateur après 2 ans	Maintien de 80% de l'effet après 2 ans	Plat + Pem	104 246€	+7,29%
			Arrêt des effets après 2 ans	Plat + Pem	147 273€	+51,58
Effet traitement	Données source	Pembro en asso et Plat + pemX: KN189 Autres comparateurs : MAR	Plat + pemX: KN189 Pembro en asso + autres comparateurs : MAR	Plat + Gem/Vin	81 726€	-15,88%
	Meta-analyse	Avec essais uniquement asiatique	sans	Plat + Gem/Vin	99 773€	+2,69%
		Avec maintenance au pemX	Sans exclusion si pas de maintenance au pemX	Plat + Gem/Vin	99 773€	+2,69%
		Effet fixe	Effet aléatoire	Plat + Gem/Vin	99 745€	+2,66%
Hypothèses sur les traitements	Durée du traitement	Extrapolation + arrêt à 2 ans	Jusqu'à progression + 2ans	Plat + Pem	119 105€	+22,59%
			Extrapolation sans durée maximale	Plat + Pem	115 091€	+18,46%
	Traitements SPP	L2 incluse	L2 exclue (correction du crossover et pas de coûts)	Plat + Gem/Vin	121 100€	+24,64%
	Distribution traitements L2	KN 189 corrigée	KN189 observé	Plat + Pem	101 507€	+4,47%
Qualité de vie	Utilité	KN189 via EQ5D + EI	KN189 via EQ5D en fonction du délai avant décès	Plat + Gem/Vin	90 670€	-6,68%
			KN189 via EORTC QLQ30 + EI	Plat + Gem/Vin	83 047€	-14,52%
Coûts	Prix de pembro	■	■%	Plat + Pac	■€	■€
			■%	Plat + Pac	■€	■€
			■%	Plat + Gem/Vin	■€	■€
	Prix de pemX	■	■%	Plat + Pem	■€	■€
■%			Plat + Pem	■€	■€	

*Ces analyses sont accompagnées d'analyses de sensibilité déterministes et/ou probabilistes.

► Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

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) : IC de l'essai KN189 avec une loi normale ;
- les utilités : IC de l'essai KN 189 avec une loi bêta ;
- les coûts : IC (sauf pour le coût de pembrolizumab testé en scénario) avec une loi log-normale
- les paramètres des modèles de survie : les intervalles de confiance avec une loi normale multi variée ;
- les HR issus de la méta-analyse : les intervalles de confiance avec une loi log-normale.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que pembrolizumab en association en 1^{re} ligne est efficiente à 80% avec un seuil d'environ 120 000€ / QALY.

Figure 8. Plan coût-résultat

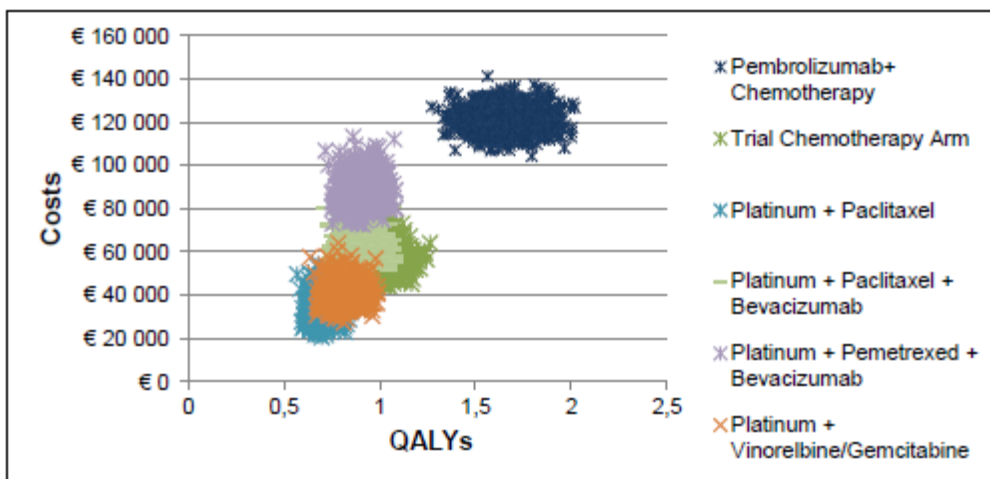
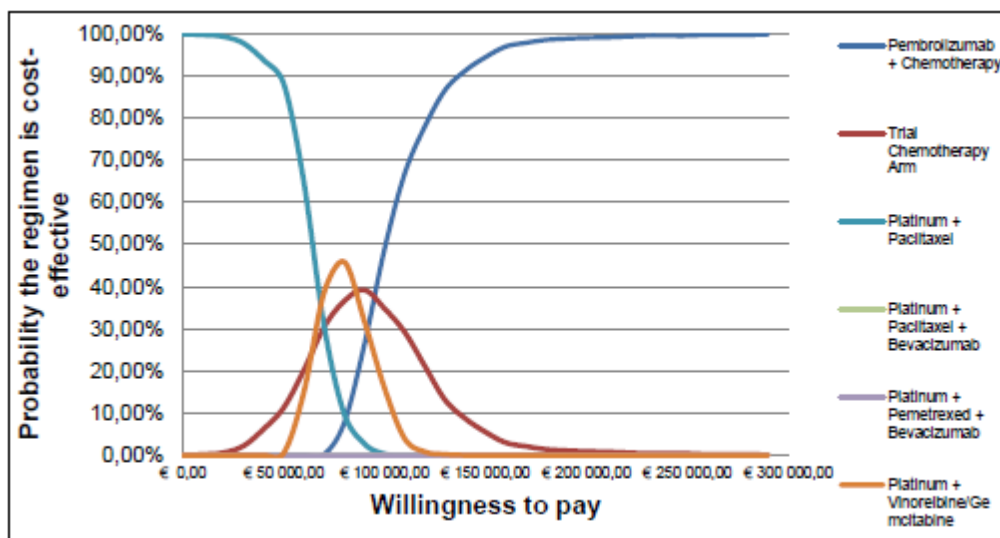


Figure 9. Courbe d'acceptabilité



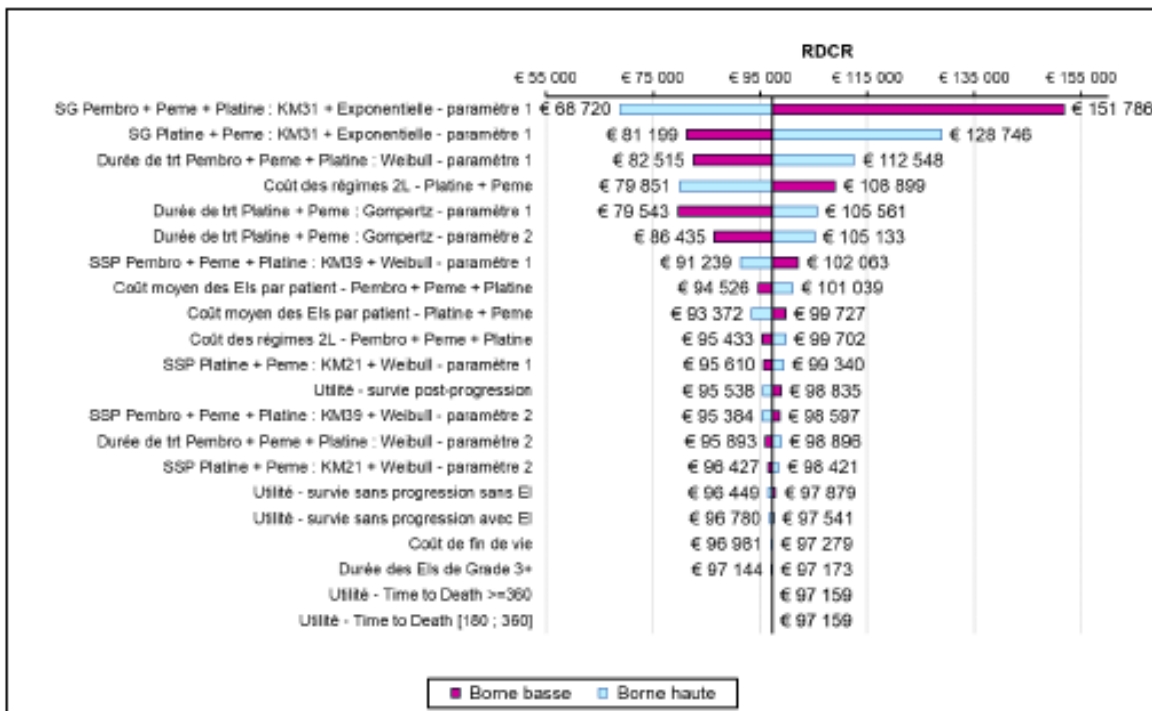
► **Analyses de sensibilité déterministe (ASD)**

Les bornes testées pour les paramètres sont fondées sur les intervalles de confiance issus des sources retenues pour documenter chaque paramètre. :

Les paramètres qui impactent le plus la valeur du RDCR sont liés à :

- l'extrapolation de la SG avec la variation du paramètre de 1 de la loi exponentielle :
 - o pembrolizumab en association : le RDCR varie entre -29% et +56%.
 - o sel de platine associé à pemetrexed : le RDCR varie entre -16% et +32%.
- La valeur du coût des régimes de 2^e ligne, estimée dans la stratégie sel de platine associé à pemetrexed (24 477 € en analyse de référence). Lorsque ces coûts varient entre 16 603 € et 36 086 €, le RDCR varie entre 108 899 € (+12%) et 79 851 € (-18%).
- L'extrapolation de la durée de traitement avec des variations de -15% à +16%.

Figure 10. Tornado (pembrolizumab en association vs. chimiothérapies sans pemetrexed)



La relation entre le prix de pembrolizumab et le RDCR peut être exprimée selon une

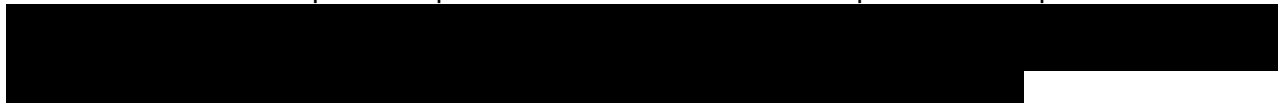
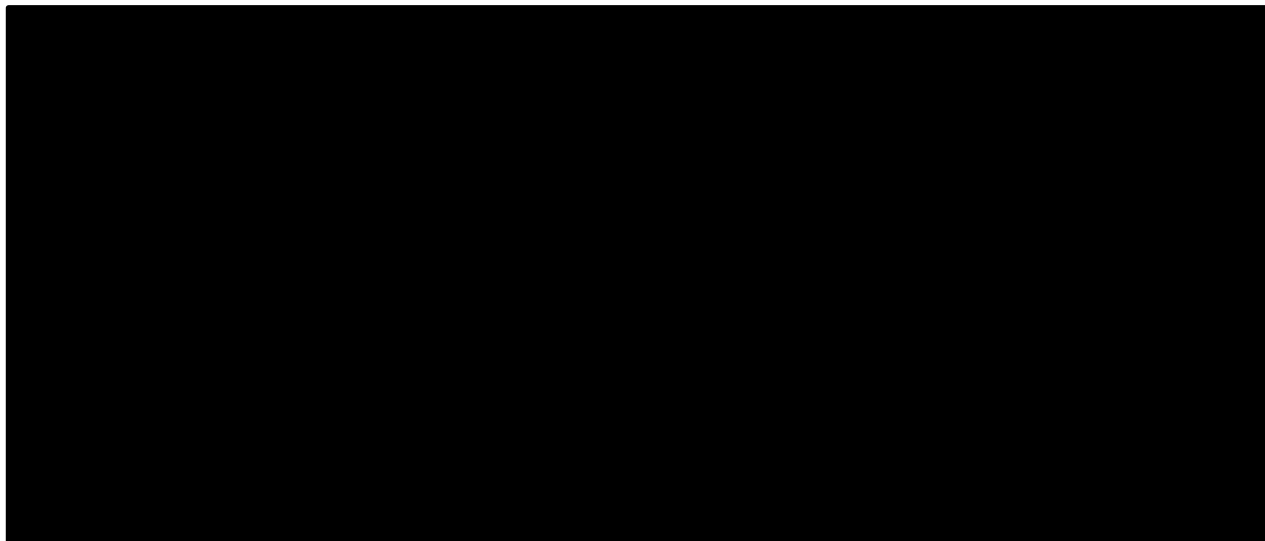


Figure 11. Relation entre le prix d'acquisition et le RDCR



5.7.3 Analyses complémentaires

Suite à l'échange technique, deux analyses complémentaires ont été réalisées par l'industriel.

► Analyse restreinte aux données issues de l'essai KN189

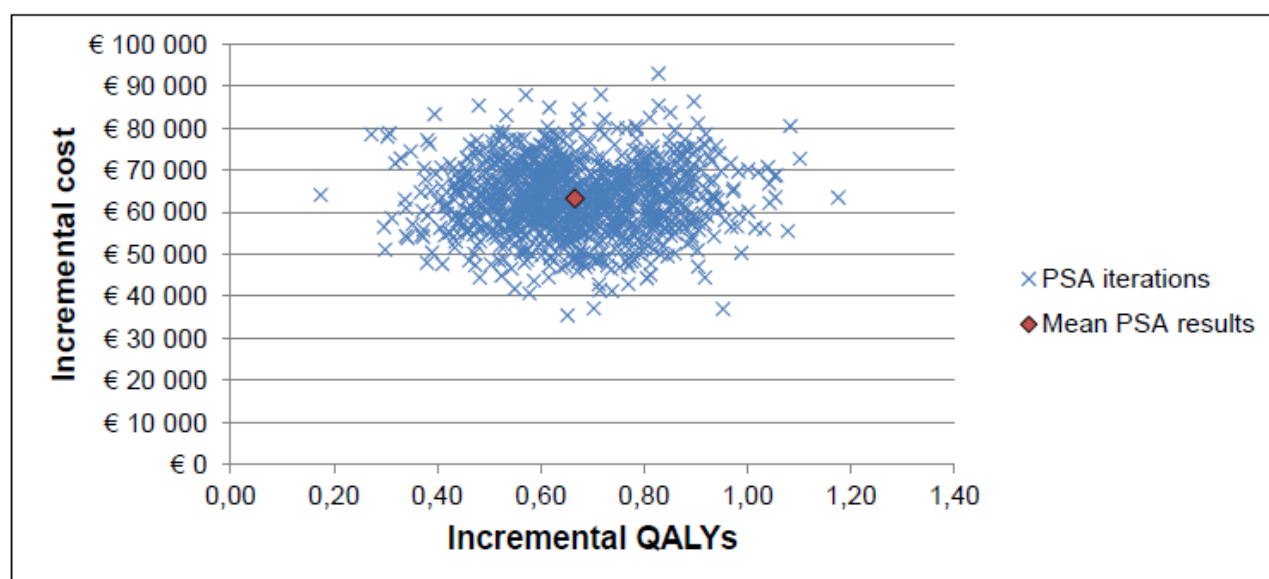
Dans cette analyse, la prise en compte des coûts de 2^e ligne ont du sens dans la mesure où l'essai permettait le *cross-over*. Les coûts et l'efficacité associés aux traitements de 2^e ligne sont donc bien pris en considération.

Tableau 27. Résultats de l'analyse de référence

	Coûts totaux	QALY	AV	Dominance ou RDCR en QALY
Platine + pemetrexed	56 431 €	0,99	1,45	
Pembrolizumab + pemetrexed + platine	120 838 €	1,65	2,39	97 159 €

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que pembrolizumab en association en 1^{re} ligne est efficiente à 80% avec un seuil d'environ 120 000€ / QALY.

Figure 12. Plan coût efficacité



► Analyse tous comparateur sans prise en compte de la 2^e ligne de traitement

Dans cette analyse les données de KN189 sont corrigées du *cross-over* et les coûts de 2^e ligne ne sont pas pris en compte. La frontière d'efficience se compose de Sel de platine+ paclitaxel, sel de platine + gemcitabine/vinorelbine et pembrolizumab en association.

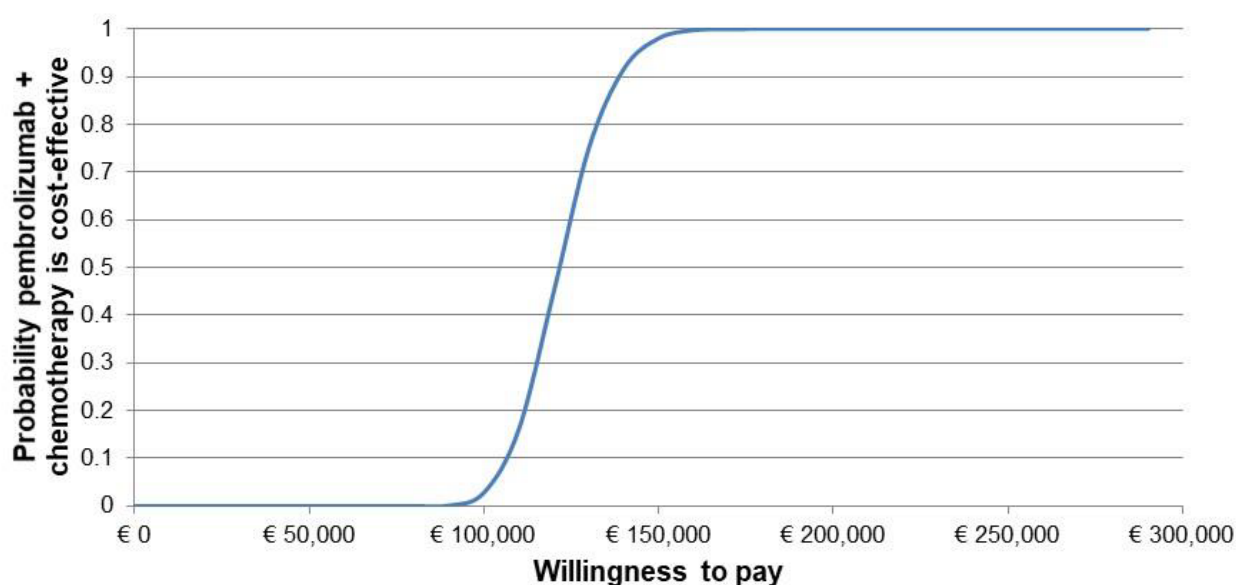
Le RDCR de pembrolizumab en association versus sel de platine + gemcitabine ou vinorelbine en 1^{re} ligne est estimé à 121 100 €/QALY.

Tableau 28. Résultats de l'analyse de référence

	Coûts totaux	QALY	Dominance ou RDCR
Platine + paclitaxel	8 134 €	0,70	
Platine + gemcitabine/vinorelbine	15 772 €	0,81	70 312 €/QALY
Platine + pemetrexed	32 234 €	0,90	Dominance étendue
Platine + paclitaxel + bevacizumab	37 217 €	0,89	Dominance stricte
Platine + pemetrexed + bevacizumab	63 607 €	0,89	Dominance stricte
Pembrolizumab + pemetrexed + platine	117 282 €	1,65	121 100 €/QALY

Analyse de sensibilité probabiliste

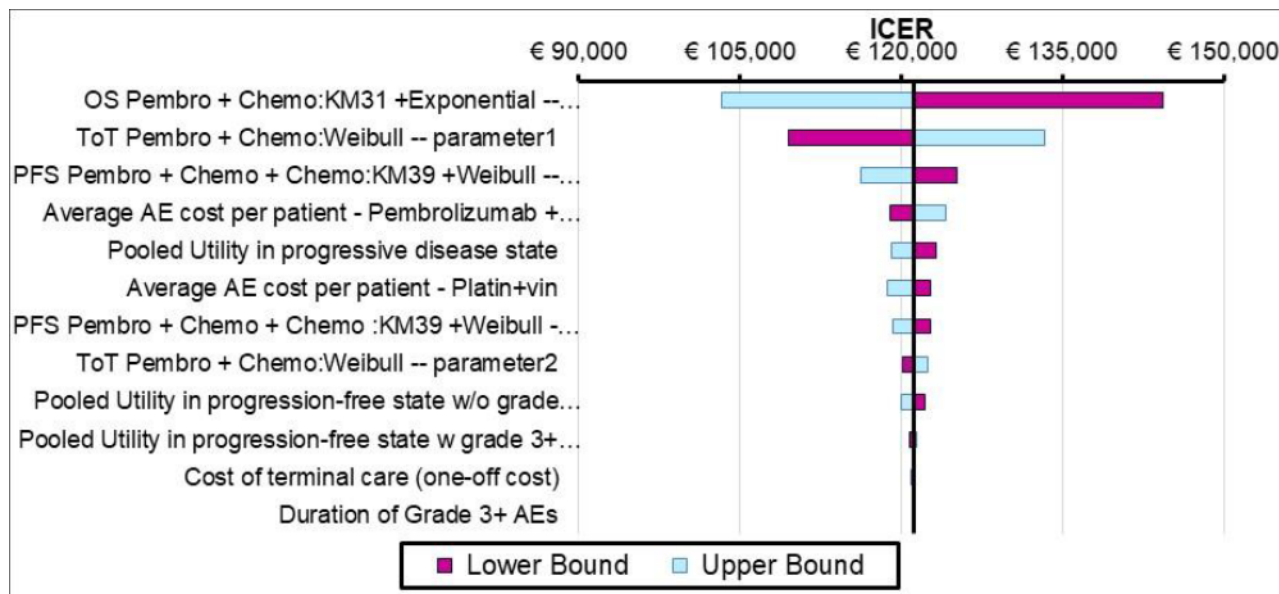
L'analyse de sensibilité probabiliste montre que pembrolizumab en association en 1^{re} ligne est efficiente à 80% avec un seuil d'environ 130 000€ / QALY.

Figure 13. Courbe d'acceptabilité de pembro en association vs Platine + Gemcitabine ou vinorelbine*Analyses de sensibilité déterministes (ASD)*

Les paramètres qui impactent le plus sont liés à :

- L'extrapolation de la SG de pembrolizumab en association avec une variation du RDCR entre -15% et +19%.
- L'extrapolation de la durée de traitement avec des variations de -10% à +10%.

Figure 14. Tornado associé à l'analyse sans prise en compte des 2L de traitements



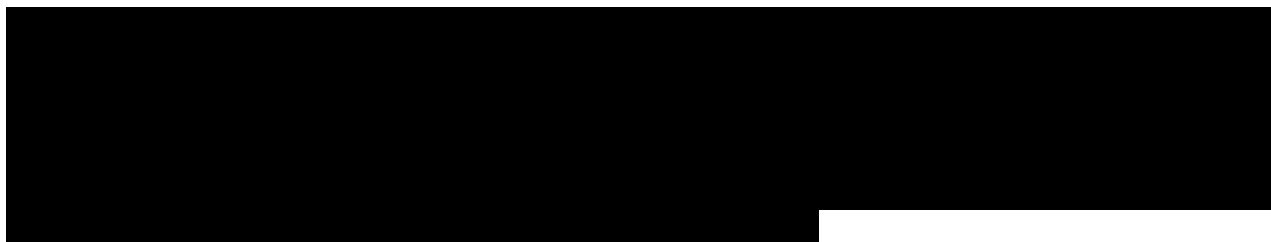
5.8 Discussion et conclusion

5.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel retient l'analyse multi-comparateurs incluant la 2^e ligne de traitement comme analyse de référence. Le RDCR de « pembrolizumab + pemetrexed+ sel de platine » est estimé à 97 159€ par QALY gagné (70 230 €/AVG) par rapport au régime de chimiothérapie associant sel de platine à pemetrexed. Cela représente, selon lui, un RDCR acceptable en oncologie en comparaison des RDCR observés dans d'autres études médico-économiques en oncologie.

Les analyses de sensibilité autour du résultat (de 40K€ à 140K€) montre une variabilité qu'il qualifie de modérée. L'industriel conclut qu'au vu de l'ensemble des résultats, les résultats de l'analyse de référence peuvent être considérés comme robustes et fiables.

Pour lui, cette analyse médico-économique vient étayer les données cliniques du régime de pembrolizumab associé au sel de platine et au pemetrexed qui ont démontré un bénéfice clinique conséquent dans la population de l'essai clinique KN189. L'analyse de l'efficience documente le bénéfice à long terme avec 2,39 ans de survie en moyenne, dont la moitié sans progression, et un impact positif sur la qualité de vie de 1,65 année de vie en parfaite santé (QALY).



5.8.2 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

L'analyse de référence retenue par l'industriel présente une limite importante, associée à la prise en compte d'une 2^e ligne de traitement, pouvant biaiser la frontière d'efficience. En conséquence, l'analyse de référence retenue par la HAS est l'analyse excluant les traitements de 2^e ligne, considérant qu'elle est la plus robuste compte tenu des données disponibles.

Le RDCR de pembrolizumab en association, estimé sur la 1^{re} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde chez les patients sans mutation de l'EGFR ou de l'ALK, est de 121 000 € par QALY gagné par rapport au régime de chimiothérapie associant un sel de platine à gemcitabine ou vinorelbine.

Alors que le pemetrexed associé à sel de platine n'est pas sur la frontière d'efficience, il est le 1^{er} régime prescrit puisqu'il représente 60% des parts de marché en 1^{re} ligne chez les patients TPS<50%. L'analyse produite par l'industriel à partir des données de l'essai KN189, incluant les traitements de 2^e ligne, permet d'estimer l'impact en termes de coût et d'efficacité de l'adjonction de pembrolizumab à l'association sels de platine et pemetrexed.

L'adjonction de pembrolizumab permet un gain moyen de 0,66 QALY (0,94 AV) pour un surcoût moyen par patient de 64 407 €. Ce résultat ne peut pas être interprété en termes d'efficience, dans la mesure où rien ne garantit que pemetrexed associé à sel de platine soit sur la frontière d'efficience lorsque tous les autres comparateurs sont considérés.

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

L'incertitude probabiliste sur le RDCR de pembrolizumab en association, sur la 1^{re} ligne de traitement n'a pas été correctement explorée par l'industriel, pour cette analyse demandée lors de l'échange technique. Cependant, dans la mesure où l'exclusion des conséquences des traitements de 2^e ligne impacte uniquement la comparaison de pemetrexed versus les autres régimes à base de sels de platine, il n'est pas attendu une incertitude probabiliste sur l'efficience de pembrolizumab en association plus forte que celle observée dans l'analyse initialement retenue par l'industriel.

De la même manière, les analyses de sensibilité sur les choix de modélisation n'ayant pas été réalisées par l'industriel, l'incertitude générée par ces choix sur la valeur du RDCR estimé à 121 000 €/QALY ne peut pas être discutée. On peut juste constater que certains choix de modélisation, favorables à pembrolizumab en association, ont été insuffisamment argumentés, tels que :

- le choix d'un modèle par morceau alors que les courbes de risques log-cumulés ne montraient pas de changement de tendance ;
- l'application d'un taux de maintenance de 100% après une chimiothérapie à base de pemetrexed ou de bevacizumab, alors qu'une hypothèse de 66% a été retenue dans l'analyse d'impact budgétaire ;
- l'absence de correction sur les durées de traitement pour les régimes à base de sels de platine (hors pemetrexed), fondées sur la survie sans progression, alors que les durées de traitement de pembrolizumab en association et de pemetrexed + sel de platine intègrent les arrêts de traitement toutes causes.

Seule l'incertitude sur quelques paramètres peut être analysée. Les analyses déterministes présentées par l'industriel sont rassurantes, puisque les deux paramètres qui génèrent le plus d'incertitude se traduisent par une variation du RDCR comprise respectivement entre -15% et +19% (paramètre de la fonction paramétrique ajustant la survie globale de pembrolizumab en association) et +/-10% (paramètre de la fonction paramétrique ajustant la durée de traitement de pembrolizumab en association).

Au-delà de la quantification de l'incertitude, plusieurs éléments interrogent quant à la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation, avec pour conséquence une potentielle augmentation du RDCR de pembrolizumab en association :

- si la durée maximale de traitement de 2 ans par pembrolizumab n'est pas respectée chez certains patients ;
- si l'effet traitement de pembrolizumab en association ne se maintient pas après arrêt du traitement, cette hypothèse n'étant soutenue à ce jour par aucune donnée ;

- si des patients ayant un état de santé dégradé par rapport aux patients inclus dans l'essai KN189 se voient prescrire pembrolizumab en association.

Des données de vie réelle sont nécessaires pour corroborer ces trois hypothèses.

► **Conclusion**

Le RDCR de pembrolizumab en association, estimé sur la 1^{re} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde chez les patients sans mutation de l'EGFR ou de l'ALK, est de 121 000 € par QALY gagné par rapport au régime de chimiothérapie associant des sels de platine à gemcitabine ou vinorelbine.

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière robuste l'efficience de pembrolizumab en association sur les séquences de traitement. L'efficience de l'extension d'indication de pembrolizumab en 1^{re} ligne par rapport à la stratégie actuelle qui place ce produit en 2^e ligne est inconnue.

L'analyse de l'efficience sur la 1^{re} ligne de traitement met en évidence que pemetrexed, à son prix actuel, n'est pas sur la frontière d'efficience. Cela plaide en faveur d'une ré-évaluation régulière de la valeur thérapeutique des régimes inscrits sur la liste en sus et de la disposition à payer pour ces derniers. Cependant, le prix de pemetrexed ne peut être retenu comme l'argument explicatif principal du RDCR de pembrolizumab en association.

6. Annexe 4 : Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer l'impact budgétaire annuel du remboursement de pembrolizumab, sur les dépenses de 1 ^{re} ligne dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC, métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, en association au pemetrexed et sels de platine.	Conforme
Choix structurants	
Perspective : AMO	Conforme
Horizon temporel : 3 ans	Estimation du coût de prise en charge de 3 cohortes incidentes définies sur 3 années. L'horizon temporel, définit sur la durée de traitement simulée, est supérieur à 3 ans. Approche acceptable mais ne permettant pas d'estimer un impact budgétaire par année.
Population cible	
18 031 patients traités en 1 ^{re} ligne, dont 4 886 patients éligibles à pembrolizumab en monothérapie et 13 144 non éligibles.	Conforme
Scénarii comparés	
Scénario SANS pembrolizumab en association. Scénario AVEC pembrolizumab en association en 1 ^{re} ligne.	Conforme
Comparateurs :	
<ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab en monothérapie pour les patients exprimant fortement le PD-L1 (PD-L1≥50%) -Sel de platine associé à pemetrexed + maintenance avec pemetrexed -Sel de platine associé à paclitaxel -Sel de platine associé à gemcitabine -Sel de platine associé à vinorelbine -Sel de platine associé à pemetrexed et bevacizumab + maintenance avec pemetrexed et bevacizumab -Sel de platine associé à paclitaxel et bevacizumab + maintenance avec bevacizumab. Les traitements de maintenance sont prescrits à la suite de la phase d'induction chez les patients répondeurs.	
Méthode et hypothèses	
Estimation du coût total de prise en charge d'une cohorte incidente de patients en considérant le coût total moyen et les parts de marchés de chaque régime thérapeutique dans chacun des scénarios.	Méthode qui estime l'impact budgétaire total de la prise en charge d'une cohorte incidente. Chaque année, il s'agit d'une nouvelle cohorte.

Evaluation déposée par l'industriel**Parts de marché :**

Scénario SANS : estimées d'après l'étude MSD-CBNPC de Kantar Health après regroupements et exclusion des comparateurs non pertinents et supposées stables sur les 3 ans.

Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario SANS

Régimes thérapeutiques	TPS<50% et TPS indéterminé	TPS≥50%
Pembro monothérapie	■ %	■ %
Platine + pemX	■ %	■ %
Platine + pemX + beva	■ %	■ %
Platine + paclitaxel	■ %	■ %
Platine + vinorelbine	■ %	■ %
Platine + pacli+beva	■ %	■ %
Platine + gemcitabine	■ %	■ %
TOTAL	99,9%	100%

Analyse critique SEESP

Acceptable, à valider avec des données de vie réelle.

Scénario AVEC : Parts de marché des autres régimes s'ajustent à l'introduction de pembro en asso en gardant la même structure que dans le scénario SANS.

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3
TPS≥50% (éligible à pembro en monothérapie)			
Pembro en asso	■ %	■ %	■ %
Pembro en monothérapie	■ %	■ %	■ %
Platine + pemX	■ %	■ %	■ %
Platine + pemX + beva	■ %	■ %	■ %
Platine + vino	■ %	■ %	■ %
Platine + gem	■ %	■ %	■ %
TPS <50% (non éligible à pembro en monothérapie)			
Pembro + pemX + Platine	■ %	■ %	■ %
Platine + pemX	■ %	■ %	■ %
Platine + pemX + beva	■ %	■ %	■ %
Platine + pacli	■ %	■ %	■ %
Platine + vino	■ %	■ %	■ %
Platine+ pacli + beva	■ %	■ %	■ %
Platine + gem	■ %	■ %	■ %

Evaluation déposée par l'industriel**Population rejointe simulée par le modèle**

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario SANS				
Pembro	%	%	%	%
Platine + Vino	%	%	%	%
Platine + PemX	%	%	%	%
Platine + PemX + Beva	%	%	%	%
Platine + Pacli	%	%	%	%
Platine + PemX + Beva	%	%	%	%
Platine + Gemcitabine	%	%	%	%
Total	%	%	%	%
Scénario AVEC				
Pembro	%	%	%	%
Pembro en asso	%	%	%	%
Platine + Vino	%	%	%	%
Platine + PemX	%	%	%	%
Platine + PemX+ Beva	%	%	%	%
Platine + Pacli	%	%	%	%
Platine + PemX + Beva	%	%	%	%
Platine + Gem	%	%	%	%
Total	%	%	%	%

Analyse critique SEESP

Estimation de la population rejointe cohérente avec la méthode choisie.

Mesure et valorisation des coûts

La méthodologie et les postes de coûts sont identiques à l'analyse de l'efficience.

Certains postes de coûts ont été mis à jour en raison du changement de perspective AMO, en particulier la valorisation des séjours hospitaliers à partir des tarifs GHS2018).

Coûts d'acquisition des traitements :

Phase d'induction = $PdM \times \text{durée du traitement} \times \text{coût unitaire}$. La durée de traitement tient compte de l'observance pour les traitements sans pembrolizumab (96% issu de KN189) et pour pembrolizumab en monothérapie (99% issu de KN024).

Phase de maintenance = $\text{Proportion de patients} \times \text{durée} \times \text{coût unitaire moyen de la maintenance}$. Le coût moyen est estimé sur pemetrexed en monothérapie ($PdM = \blacksquare\%$), pemetrexed + bevacizumab ($PdM = \blacksquare\%$) et bevacizumab en monothérapie ($PdM = \blacksquare\%$). Patients concernés estimés selon la proportion de patients avec une phase de maintenance des essais KN189 et PointBreak (66% à 67% selon le type de maintenance).

Les taux de maintenance retenus semblent élevés par rapport aux taux de maintenance par pemetrexed observés dans l'étude MSD-CBNPC après une bithérapie sel de platine chimiothérapie+ pemetrexed (34,8%) ou après une trithérapie sel de platine chimiothérapie+ bevacizumab + pemetrexed (48,4%). L'impact reste limité (+3% et +6% pour des taux de maintenance respectifs de 34% et 48%).

L'impact attendu de l'introduction de pembrolizumab en L1 sur le coût de 2^e ligne n'est pas analysé

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

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Ces éléments ont été discutés 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. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

7.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse présentée par l'industriel est d'évaluer l'impact budgétaire annuel du remboursement de Keytruda® (pembrolizumab), sur les dépenses de 1^{re} ligne dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, métastatique non épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, en association au pemetrexed et sels de platine.

Analyse HAS

Objectif cohérent avec la demande de remboursement.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

L'horizon temporel est défini sur 3 ans, avec une hypothèse de financement de cette extension d'indication 12 mois après la décision de la Commission Européenne soit en septembre 2019.

Aucune actualisation n'est appliquée.

Analyse HAS

Le modèle repose sur l'estimation du coût de prise en charge de 3 cohortes incidentes définies sur les 3 premières années de remboursement. L'horizon temporel dans ce type de modèle est un output de la modélisation, définit sur la durée de traitement simulée.

Cette approche ne permet pas d'estimer l'impact budgétaire annuel de l'introduction du produit.

► Population d'analyse et population cible

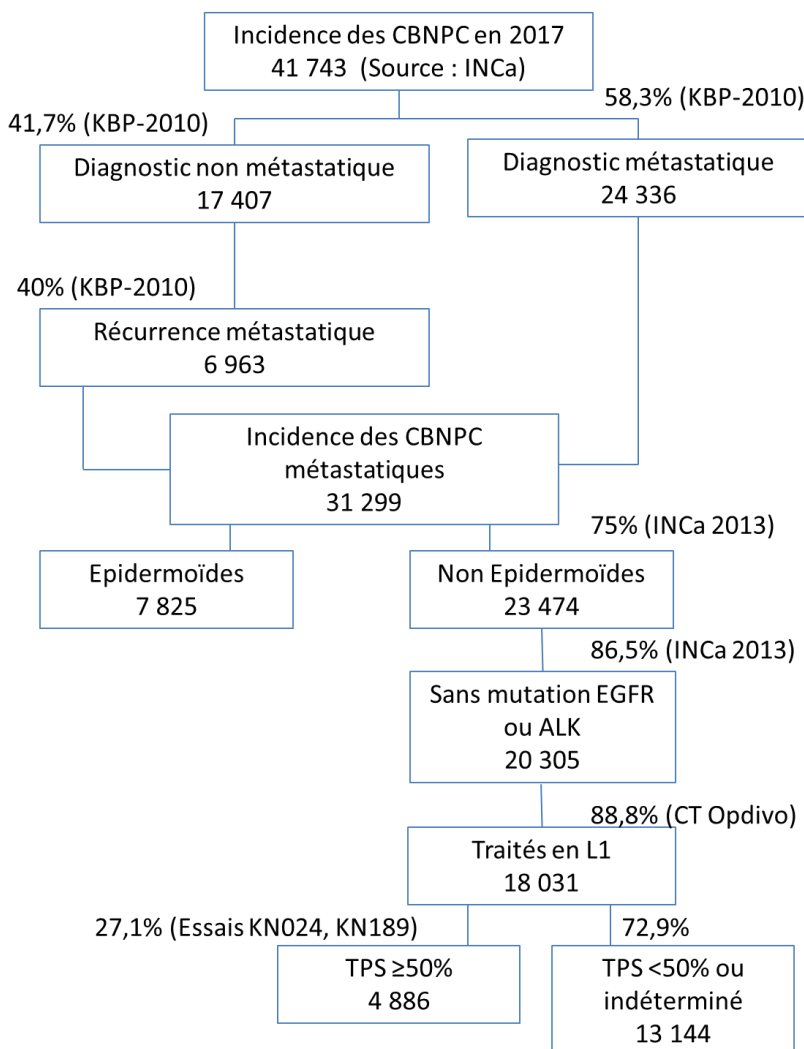
La population d'analyse, est composée des patients atteints de CBNPC de stade IV non épidermoïdes et ne présentant pas de mutations tumorales d'EGFR ou ALK. Elle distingue les patients éligibles en 1^{re} ligne à pembrolizumab en monothérapie (TPS≥50%) et les patients non éligibles (TPS<50% ou indéterminé).

La population cible annuelle est estimée à 18 031 patients traités en 1^{re} ligne, dont 4 886 patients éligibles à pembrolizumab en monothérapie et 13 145 non éligibles (figure 3). En analyse de

sensibilité, des proportions de 80% et 85% de type non-épidermoïde ont été testées et la population cible serait respectivement de 19 233 (+5%) et de 20 435 (+12%).

La population cible est supposée stable sur les trois années considérées dans l'analyse d'impact budgétaire.

Figure 15 : Estimation de la population cible



► Scénarios comparés

L'impact budgétaire correspond à la différence du coût total entre les deux scénarii suivants :

- Scénario SANS pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine en 1^{re} ligne. Dans ce scénario, le pembrolizumab est disponible en monothérapie en 1^{re} ligne pour les patients exprimant fortement le PD-L1 (PD-L1≥50%) et le pemetrexed est disponible en association aux sels de platine pour tous les patients.
- Scénario AVEC pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine en 1^{re} ligne. Dans ce scénario, pembrolizumab est disponible en 1^{re} ligne en monothérapie (patients exprimant fortement le PD-L1 (TPS≥50%)) et en association avec une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine (patients atteints de CBNPC non-épidermoïde). Le pemetrexed est également disponible en association à un sel de platine pour tous les patients.

L'inclusion ou non des comparateurs dans l'analyse a été définie à partir de l'utilisation en pratique courante des différentes options thérapeutiques (données issues de l'étude Kantar-MSD menée de fin mars à mi-avril 2018) et des recommandations de bonnes pratiques françaises (AURA 2018).

Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse d'impact budgétaire

Les régimes thérapeutiques exclus avaient une fréquence d'utilisation comprise entre 0,1% et 1,3%.

Tableau 29. Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse

Régime	Critère d'exclusion principal	Commentaires
Sel de platine + étoposide	Profil patient non pertinent pour l'analyse	Régime thérapeutique recommandé aux patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules
Monothérapie de chimiothérapie		Traitement de deuxième intention chez les patients de plus de 70 ans et/ou de statut de performance 2, proposé lorsque le régime à base de Sel de platine n'est pas approprié.
Thérapie ciblée orale		traitement s'adressant à des patients dont la tumeur présentant une mutation de l'EGFR (patients EGFR mutés exclus de l'étude)
Régime thérapeutique avec une phase de maintenance avec durvalumab	Données cliniques insuffisantes	Médicament faisant l'objet d'une ATU de cohorte dans une autre indication, qui ne dispose pas de donnée d'efficacité dans cette indication
Nivolumab en monothérapie		Ni autorisation de mise sur le marché ni données supportant son efficacité disponibles dans cette indication
Sel de platine + vinorelbine + bevacizumab		Absence de données cliniques

D'autres immunothérapies PD1/PDL1 avec des études dans le CBNPC 1L sont attendues sur le marché français dans les trois années à venir, il s'agit de :

- atézolizumab en association à la chimiothérapie (+/- bevacizumab),
- nivolumab en association à ipilimumab,
- nivolumab en association à ipilimumab et à la chimiothérapie,
- durvalumab en association au tremelimumab (anti-CTLA4),
- durvalumab en association au tremelimumab (anti-CTLA4) et à la chimiothérapie.

Régimes thérapeutiques inclus dans l'analyse d'impact budgétaire

Les régimes thérapeutiques à base de pembrolizumab inclus sont pembrolizumab en association et la monothérapie (uniquement si TPS \geq 50%).

Les analyses ont été effectuées en supposant que le régime pembrolizumab en association représentait toutes les parts de marchés des immunothérapies dans cette indication. La répartition des coûts entre les différents régimes d'immunothérapies sera discutée dans les résultats.

Les autres régimes thérapeutiques sont composés d'une séquence d'initiation et d'un traitement de maintenance. Les traitements de maintenance sont prescrits après le traitement initial chez les patients répondeurs.

- Sel de platine associé à pemetrexed + maintenance avec pemetrexed

- Sel de platine associé à paclitaxel
- Sel de platine associé à gemcitabine
- Sel de platine associé à vinorelbine
- Sel de platine associé à pemetrexed et bevacizumab + maintenance avec pemetrexed et bevacizumab
- Sel de platine associé à paclitaxel et bevacizumab + maintenance avec bevacizumab

7.3 Méthode et hypothèses

► Description générale

Le calcul de l'impact budgétaire repose sur l'estimation, pour les deux scénarii, du coût total de prise en charge d'une cohorte incidente de patients en considérant le coût total moyen et les parts de marchés de chaque régime thérapeutique dans chacun des scénarii.

Le coût total moyen pour chacun des régimes thérapeutiques est estimé en sommant les coûts d'acquisition et d'administration établis sur le nombre de cycle de traitement (instauration + maintenance) et le coût des événements indésirables.

► Parts de marché

Scénario SANS

Les parts de marché du scénario SANS sont estimées d'après l'étude MSD-CBNPC de Kantar Health (données représentatives de la population française) après regroupements et exclusion des comparateurs non pertinents.

Les parts de marché observées en 2018 sont supposées stables sur les 3 années considérées dans l'analyse d'impact budgétaire. En particulier, il est supposé que les parts de marché des immunothérapies ne dépasseront pas ■■■% en raison de facteurs limitant leur prescription (pathologies auto-immunes).

Tableau 30. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario SANS (d'après données 2018)

Régimes thérapeutiques	TPS<50% et TPS indéterminé	TPS≥50%
Pembrolizumab monothérapie	■■■	■■■
Sel de platine + pemetrexed	■■■	■■■
Sel de platine + pemetrexed + bevacizumab	■■■	■■■
Sel de platine + paclitaxel	■■■	■■■
Sel de platine + vinorelbine	■■■	■■■
Sel de platine + paclitaxel + bevacizumab	■■■	■■■
Sel de platine + gemcitabine	■■■	■■■
TOTAL	99,9%	100%

Scénario AVEC pour la sous-population TPS≥50%

La principale difficulté est la répartition des parts de marché entre les deux régimes à base de pembrolizumab (monothérapie ou en association).

- Leur place respective dans la stratégie thérapeutique est non déterminée à ce jour (absence de données comparatives directes, absence de résultats statistiquement significatifs dans les comparaisons indirectes ajustées).

- Les recommandations qui intègrent les deux régimes (National Comprehensive Cancer Network ; NCCN 2018) ne les positionnent pas l'un par rapport à l'autre.

Au regard de ces éléments, les hypothèses proposées sont :

- Année 1 : ■■■ des patients éligibles à pembrolizumab en monothérapie reçoivent une biothérapie. Ce pourcentage correspond aux patients pour lesquels on observe une progression en début de traitement et pour lesquels l'industriel suppose que l'association pourrait apporter un bénéfice.
- Années 2 et 3 : il est attendu une augmentation progressive du taux d'utilisation de l'association suite à l'expérience acquise au cours de la 1^{re} année. Les ratios sont de ■■■ de monothérapie / ■■■ d'association en année 2 puis ■■■ à l'année 3.

Scénario AVEC pour la sous-population TPS<50% ou indéterminée

Hypothèses :

- Implantation de pembrolizumab en association progressive et linéaire (respectivement sur les 3 années : ■■■).
- Les parts de marché des autres régimes s'ajustent à l'introduction de pembrolizumab en association en gardant la même structure que dans le scénario SANS.

Scénario AVEC

Tableau 31. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario AVEC

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3
TPS≥50% (Population éligible pour la monothérapie avec pembrolizumab)			
Pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine	■■■	■■■	■■■
Pembrolizumab	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + pemetrexed	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + pemetrexed + bevacizumab	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + vinorelbine	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + gemcitabine	■■■	■■■	■■■
TPS <50% (Population non éligible pour la monothérapie avec pembrolizumab)			
Pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + pemetrexed	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + pemetrexed + bevacizumab	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + paclitaxel	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + vinorelbine	■■■	■■■	■■■
Sels de platine+ paclitaxel + bevacizumab	■■■	■■■	■■■
Sel de platine + gemcitabine	■■■	■■■	■■■

7.4 Mesure et valorisation des coûts

Le coût moyen de chaque option thérapeutique correspond à la somme des coûts suivants :

- Coût d'acquisition des médicaments (uniquement pour les médicaments remboursés en sus de la tarification à l'activité), estimé à partir du coût unitaire et de la durée moyenne de traitement
- Coût d'administration, prenant en compte le coût de transport pour les traitements IV et le coût des hospitalisations de jour (traitements IV) ou des consultations (traitements oraux). Ces coûts d'administration sont appliqués au nombre de cycles par régime de chimiothérapie.

Tableau 32. Nombre moyen de cycles de traitement après ajustement sur l'observance (1 cycle = 21 jours)

Traitement	Nombre moyen de cycles	Commentaires
Phase d'induction		
Pembrolizumab	████████	
Sel de platine + paclitaxel	3,93 cycles	
Sel de platine + gemcitabine	4,26 cycles	2 administrations par cycle
Sel de platine + vinorelbine	4,26 cycles	2 administrations par cycle
Sel de platine + pemetrexed	████████	
Pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine	████████	
Pembrolizumab	████████	
Pemetrexed	████████	
dont Sels de platine	3,65 cycles	
Bevacizumab + pemetrexed + sels de platine	5,12 cycles	
Bevacizumab + paclitaxel + sels de platine	4,96 cycles	
Phase de maintenance		
Pemetrexed	████████	████████
Pemetrexed + bevacizumab	7,01 cycles	Durée totale de traitement = 12,12 cycles
Bevacizumab	5,09 cycles	Durée totale de traitement = 10,05 cycles

Un coût moyen de maintenance est appliqué uniquement aux comparateurs de pembrolizumab. En effet :

- les patients traités par pembrolizumab en monothérapie ne sont pas éligibles à un traitement de maintenance ;
- le modèle ne permet pas de dissocier les phases d'induction et de maintenance pour pembrolizumab en association. Il faut renseigner une durée totale de traitement par composant du régime, qui tient compte des patients ayant reçu une maintenance avec pembrolizumab ou pemetrexed.

Trois types de traitement sont retenus pour estimer un coût moyen de maintenance : pemetrexed en monothérapie, pemetrexed + bevacizumab et bevacizumab en monothérapie. Les patients éligibles sont estimés à partir des parts de marchés des traitements d'induction associés obtenues pour chaque population (TPS < 50% et ≥ 50%) dans l'étude Kantar-MSD, et la proportion de patients avec une phase de maintenance est estimée par les taux de maintenance observés dans les essais KN189 et PointBreak (Tableau 32).

Tableau 33. Répartition des traitements de maintenance parmi les patients recevant une maintenance en fonction du scénario SANS ou AVEC

Traitement de maintenance	Patients éligibles		Tx de maintenance	Patients avec maintenance		Répartition
	SANS	AVEC*		SANS	AVEC*	
TPS≥50%						
<i>Pemetrexed</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Pemetrexed + bevacizumab</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Bevacizumab</i>	■	■	■	■	■	■
TPS<50%						
<i>Pemetrexed</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Pemetrexed + bevacizumab</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Bevacizumab</i>	■	■	■	■	■	■

* Seuls les chiffres de l'année 1 sont repris ici pour illustrer le calcul

En faisant la moyenne des données par sous-population, la répartition des traitements de maintenance parmi les patients recevant une maintenance est de ■ pour pemetrexed, ■ pour pemetrexed + bevacizumab et ■ pour bevacizumab.

Le nombre de patients recevant un traitement de maintenance est estimé par l'industriel à ■ par an dans le scénario sans pembrolizumab en association et à ■ patients (année 1) dans le scénario avec pembrolizumab en association. Les coûts de maintenance sont calculés en appliquant à cette population les coûts unitaires associés à ces trois traitements en tenant compte de leur répartition (■/■/■).

Analyse HAS

Une correction des données de durée de traitement a été introduite suite à l'échange technique, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'impact budgétaire de ■.

Méthode d'estimation du nombre moyen de cycle par traitement

Le nombre de cycles moyens de pembrolizumab est directement issu de la durée sous traitement par pembrolizumab modélisée dans l'étude d'efficacité, pondérée par l'observance et censurée à 35 cycles de traitement. Les cycles supplémentaires de pembrolizumab observés dans l'essai ne sont donc pas pris en compte. En revanche, le nombre de cycles moyens de pemetrexed est estimé à partir d'un calcul ad hoc. L'observance n'est pas appliquée dans ce calcul chez les 87% de patients qui auront une maintenance, ce qui revient à considérer un taux de 100% chez ces patients.

Pour les associations Bevacizumab + pemetrexed + sels de platine et Bevacizumab + paclitaxel + sels de platine, si on applique une méthode identique à celle décrite pour pembrolizumab en association, il n'est pas possible de retrouver les résultats présentés par l'industriel.

Taux de maintenance

Les taux de maintenance retenus pour les régimes hors pembrolizumab en association semblent élevés par rapport aux taux de maintenance par pemetrexed

observés dans l'étude MSD-CBNPC après une bithérapie sel de platine + pemetrexed (XXX%) ou après une trithérapie sel de platine + bevacizumab + pemetrexed (XX%). Les analyses de sensibilité demandées lors de l'échange technique ont montré que l'hypothèse retenue par l'industriel d'un fort taux de maintenance est favorable à l'option évaluée, mais que l'impact reste limité (+3% et +6% pour des taux de maintenance respectifs de XXX % et XXX %).

7.4.2 Estimation des coûts totaux par patient et par traitement

Tableau 34. Coût total par patient et par traitement

	Nombre moyen de cycles	Coûts d'administration	Coûts des EI	Coût d'acquisition
Régimes à base de pembrolizumab				
Pembrolizumab	cycles	€	€	€
Pembrolizumab ^a + pemetrexed + sels de platine	cycles			
- Pembrolizumab	cycles	€	€	€
- Pemetrexed	cycles			
- Sels de platine	3,65 cycles			
Chimiothérapies seules – Phase d'induction				
Sel de platine + paclitaxel	3,93 cycles	1 738 €	237 €	0 €
Sel de platine + gemcitabine	4,26 cycles	3 760 €	4 183 €	0 €
Sel de platine + vinorelbine	4,26 cycles	3 755,22 €	2 648,27 €	0 €
Sel de platine + pemetrexed	cycles	€	€	€
Sel de platine +bevacizumab +pemetrexed	cycles	€	€	€
Sel de platine +bevacizumab +paclitaxel	4,96 cycles	2 191 €	590 €	12 191 €
Chimiothérapies seules – Phase de maintenance				
Pemetrexed	cycles	€	€	€
Pemetrexed + bevacizumab	cycles	€	€	€
Bevacizumab	5,09 cycles	3 096 €	366 €	27 928 €

^a : A titre d'information, les durées de traitement dans les sous-populations TPS≥50% et TPS<50% pour le régime pembrolizumab+pemetrexed+sel de platine sont les suivantes :

Analyse HAS

L'analyse d'impact budgétaire porte exclusivement sur la première ligne de traitement. L'impact attendu de l'introduction de pembrolizumab en L1 sur le coût de 2^e ligne n'est pas discuté.

7.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire**► Populations rejointes simulées par le modèle****Tableau 35. Populations rejointes**

Régime thérapeutique	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Total
Scénario SANS pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine				
Pembrolizumab				
Sel de platine + Vinorelbine				
Sel de platine + Pemetrexed				
Sel de platine + Pemetrexed + Bevacizumab				
Sel de platine + Paclitaxel				
Sel de platine + Pemetrexed + Bevacizumab				
Sel de platine + Gemcitabine				
Total	18 031	18 031	18 031	54 092
Scénario AVEC pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine				
Pembrolizumab				
Pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine				
Sel de platine + Vinorelbine				
Sel de platine + Pemetrexed				
Sel de platine + Pemetrexed + Bevacizumab				
Sel de platine + Paclitaxel				
Sel de platine + Pemetrexed + Bevacizumab				
Sel de platine + Gemcitabine				
Total	18 031	18 031	18 031	54 092

► Coûts totaux par poste de pembrolizumab en association

Le coût total associé à pembrolizumab en association est estimé à [REDACTED] M€ pour les 3 cohortes incidentes, dont [REDACTED] M€ de coût d'acquisition, soit [REDACTED] %.

premier facteur de l'impact budgétaire estimé à ■ sur les 3 premières cohortes incidentes prises en charge (soit ■ patients).

L'impact budgétaire associé à l'augmentation des coûts d'acquisition de pemetrexed est de ■€ (estimation SEESP), soit ■ de l'impact budgétaire total

Les économies attendues du fait d'une réduction des régimes à base de bevacizumab et de pemetrexed ne représentent que ■, soit ■ du surcoût de ■ généré par l'introduction de pembrolizumab en association.

Enfin, le fait que cet impact budgétaire puisse, à terme, être réparti entre plusieurs immunothérapies ne peut être retenu pour relativiser l'impact sur les dépenses publiques.

7.6 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Compte tenu de la correction apportée sur le nombre de cycles, seuls les pourcentages de variation sont à prendre en compte.

Six sources d'incertitude ont été explorées.

Le prix (TTC) du flacon de 100 mg de pembrolizumab

Tableau 38. Analyse de sensibilité sur le prix de pembrolizumab

■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Le prix de pemetrexed

Tableau 39. Analyse de sensibilité sur le prix de pemetrexed

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	TOTAL	Variation
Coût d'acquisition nul*	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %
Baisse de prix de 40%	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %

La taille de la population cible

Tableau 40. Analyse de sensibilité sur la population cible

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	TOTAL	Variation
Taux d'éligibilité de 100%*	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %
Taille +5% (tx NEPI de 80% vs 75%)	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %
Taille +12%	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %

*Hypothèse d'un taux d'éligibilité à une 1^{re} ligne de traitement de 100% vs 88,8% dans l'analyse de référence.

*Les parts de marché de marché de pembrolizumab en association***Tableau 41. Hypothèse de pénétration sur le marché de pembrolizumab en association chez les patients TPS<50%.**

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	TOTAL	Variation
	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %
	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %

*La durée de traitement par pembrolizumab***Tableau 42. Hypothèse de durée de traitement (vs temps passé sous traitement avec durée maximale de 2 ans)**

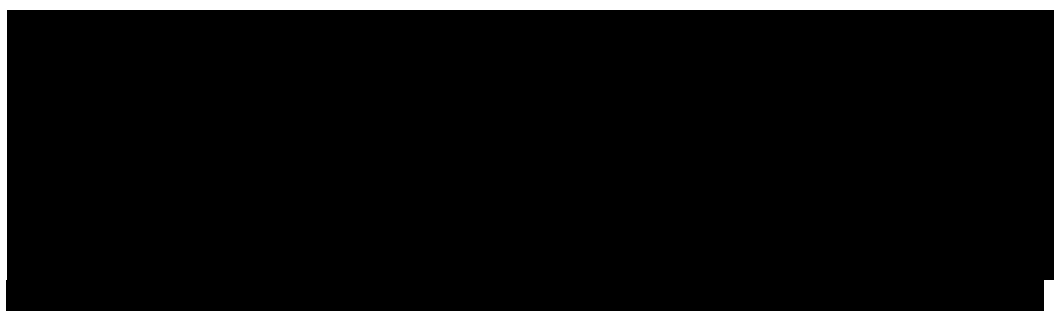
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	TOTAL	Variation
Jusqu'à progression avec durée maximale de deux ans*	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %
Temps passé sous traitement sans durée maximum de traitement**	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ %

* La durée moyenne de traitement par pemetrexed serait augmentée de près de ■ et la durée moyenne de traitement de pembrolizumab serait augmentée d'environ ■.

** La durée moyenne de traitement avec pembrolizumab augmenterait ■ lorsque les durées de traitement des autres molécules ne seraient pas modifiées.

*Le taux de passage en maintenance***Tableau 43. Hypothèse de taux de maintenance réduit (vs 66% en analyse de référence)**

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	TOTAL	Variation
■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■
■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■ M€	■

Analyse HAS

A l'exclusion des hypothèses de prix et de parts de marché de pembrolizumab et ■■■■■■■■■■, toutes les autres hypothèses testées conduisent à une augmentation de l'impact budgétaire comprise entre 3% et 19%. Les facteurs de l'analyse de référence susceptibles de se traduire par une augmentation de l'impact budgétaire sont une sous-estimation de la population cible, une sous-estimation de la durée de traitement et une surestimation des taux de maintenance.

8. Annexe 6 – Analyse critique des méta-analyses 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 entre mai 2016 et juin 2018 sans limitation de temps : Medline, Embase et Cochrane Central Register of Controlled Trials. Ont été également interrogés : un registre d'étude clinique (ClinicalTrial.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^e en cas de désaccord. Une première sélection a été faite sur la base des résumés avec plusieurs mises à jour (lors du projet initial 350 articles retenus sur les 10 856 identifiés), conduisant à l'analyse des articles pour déterminer leur pertinence au regard des critères PICOS⁸. Au final, 80 études incluses dans la base d'évidence globale. Après suppression des articles non pertinents, 17 essais ont été retenus. Un diagramme des flux de la sélection des articles est rapporté pour chacune des mises à jour (Figure 1 à 5 p 31 à 35 du rapport de la méta-analyse).

Analyse critique

La revue systématique répond aux recommandations méthodologiques en vigueur.

8.2 Extraction des données

La qualité des essais retenus 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 18 essais présélectionnés, les 5 essais ne permettant pas de traitement de maintenance par pemetrexed ont été exclus (impact testé en analyse de sensibilité) ainsi qu'un essai incluant atezolizumab + bevacizumab en raison des critères d'éligibilité.

Le réseau final intègre 12 essais pour la SG et 9 essais pour la SSP, considérés sur le plan clinique et statistique comme suffisamment semblables pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse.

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).

⁸ PICOS : Population, Intervention, Comparateurs, critères de résultat (Outcomes), protocole de l'essai (Study design).

Analyse critique

Les données extraites pour documenter l'efficacité des chimiothérapies dans le modèle sont adaptées à l'objectif de l'évaluation de pembrolizumab en 1^{re} ligne.

8.3 Constitution du réseau

Le réseau final considéré dans l'analyse principale de cette méta-analyse est présenté dans la Figure 18 pour la SG, et dans la Figure 19 pour la SSP. En effet, les deux réseaux diffèrent puisque les données de SSP ne sont pas disponibles dans les essais AVAIL et Gronberg, 2009.

Figure 16. Réseau de la méta-analyse pour la SG : analyse principale – population totale

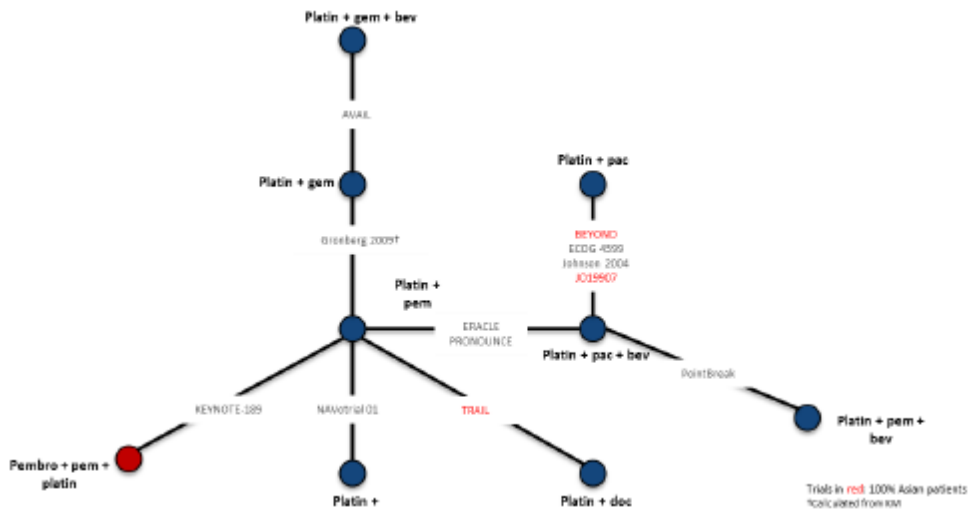
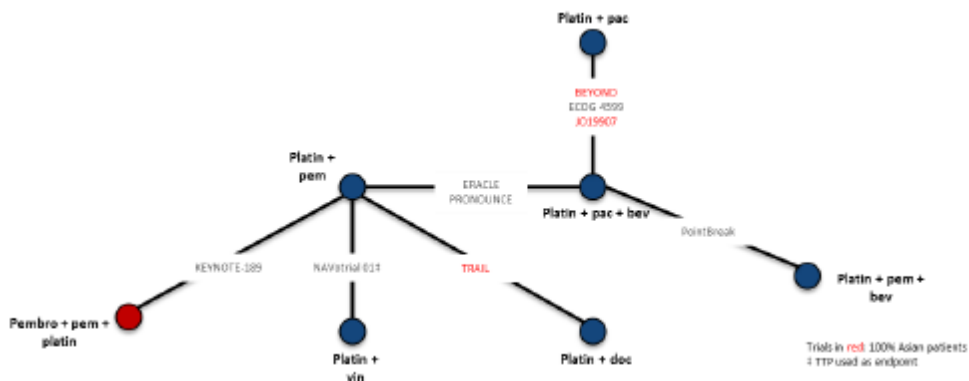


Figure 17. Réseau de la méta-analyse pour la SSP : analyse principale – population totale



Analyse critique

Les réseaux sont relativement pauvres ; seules deux comparaisons deux-à-deux reposent sur deux essais ou plus.

8.4 Exploration des sources d'hétérogénéité et d'incohérence

Les auteurs discutent les sources d'hétérogénéité entre les essais, c'est-à-dire la distribution dans les différents essais des facteurs susceptibles de modifier l'effet traitement. Globalement, l'homogénéité dans la méthodologie et les populations de patients de chaque essai clinique inclus sont jugées suffisamment satisfaisantes par l'industriel pour fonder une méta-analyse en réseau.

Les principales caractéristiques de ces essais sont les suivantes :

- Période : L'essai clinique le plus ancien a été publié en 2004. La plupart des essais inclus sont achevés à ce jour à l'exception de l'essai KN189 qui s'achèvera dans les prochains mois.
- Méthodologie : Dans la majorité des essais, les stratégies de traitements consistaient en six cycles de 21 jours. Quelques essais autorisaient des cycles additionnels, pour les patients avec une réponse tumorale (complète ou partielle) sans progression, à la discrétion du médecin. Tous les essais évaluant pemetrexed ont autorisé la maintenance avec pemetrexed, excepté les essais JMDB, JMIL, Rodrigues-Pereira 2011, Sun 2015 et Zhang 2013, qui n'ont pas été inclus dans l'analyse de référence, mais leur inclusion est testée dans l'analyse de sensibilité. Parmi les essais évaluant le bevacizumab, tous autorisaient un traitement au bevacizumab jusqu'à progression (parfois intitulé maintenance, cette durée de traitement correspond au RCP de bevacizumab). Enfin, le cross-over était autorisé dans les essais Johnson 2004 (59,4%), KN189 (41,3%) et TRAIL (% non reporté).
- Histologie : Tous les essais incluaient des patients non-épidermoïdes.
- Stade : Tous les essais explicitant un stade d'évolution dans leurs critères d'inclusion permettaient l'inclusion des patients de stade IIIb et du stade IV, à l'exception des essais KN189 et PRONOUNCE qui n'incluaient que des patients de stade IV.
- Score de performance : La plupart des essais n'incluaient que les patients avec un score de performance ECOG égal à 0 ou à 1. Trois essais autorisaient également l'inclusion des patients avec un score ECOG de 2 (Gronberg 2009, Johnson 2004, Rodrigues-Pereira 2011 et TRAIL). Un essai a eu recours au score KPS et incluait les patients ayant un score supérieur ou égal à 80% (NAVotrial01).
- Age : Les âges médians des patients (entre 54 et 66 ans) et les proportions d'hommes (entre 54,3% et 70%) étaient raisonnablement comparables sur l'ensemble des essais.
- Origine ethnique : Des différences ont été observées dans la répartition des origines ethniques. Cinq études incluaient uniquement, ou principalement, des populations asiatiques (JMIL, Sun 2015, Zhang 2013, BEYOND et J019907). Compte-tenu de la variation de l'effet traitement chez les patients originaires d'Asie de l'Est (due principalement à l'EGFR [facteur oncogénique] dont l'épidémiologie est différente chez ces patients) une analyse de sensibilité excluant ces essais a été réalisée.
- Statut fumeur : La répartition du statut fumeur/non-fumeur est aussi légèrement différente d'une étude à l'autre. Les patients fumeurs représentaient la majorité des patients inclus dans la plupart des essais.

Analyse critique

Les différentes sources d'hétérogénéité identifiées ne sont pas suffisamment discutées. Il n'est pas fait référence à la possibilité de cross-over dans les essais (autorisé au moins dans KN189).

Par ailleurs, il est à noter que des différences dans l'inclusion pourraient avoir un impact sur les résultats.

- 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 n'est pas précisé

- L'histologie : la proportion de patients non épidermoïdes dans les essais n'est pas précisée.

- La part des femmes par rapport aux hommes n'est pas mentionnée.

Seul l'impact potentiel de l'inclusion d'études portant sur des populations exclusivement asiatiques et l'exclusion des essais sans maintenance de pemetrexed a été testé en analyse de sensibilité.

L'hétérogénéité liée aux autres différences d'inclusion n'est pas suffisamment discutée et ne peut être testée considérant le réseau (comparaisons 2 à 2 reposant le plus souvent sur 1 essai).

La cohérence n'a pu être analysée car il n'y a pas de boucle fermée.

Pour l'industriel, le niveau d'hétérogénéité peut être considéré comme faible eu égard aux ajustements des modèles (mesuré par le DIC) qui était similaire entre les effets fixes et les effets aléatoires. Les effets aléatoires ont pu être testés uniquement sur l'analyse de sensibilité incluant les essais sans maintenance par pemetrexed, les autres réseaux étant trop pauvres.

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.

Les résultats ne mettent pas en évidence de violation de l'hypothèse des risques proportionnels, quelles que soient les interventions considérées et le critère SG ou SSP. L'hypothèse de risques constants dans le temps a été jugée acceptable et retenue pour l'ensemble des réseaux.

Pour cette méta-analyse, un modèle de régression à effet fixe a été considéré en raison de sa parcimonie par rapport au modèle à effet aléatoire.

Analyse critique

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

Les choix d'un modèle à effets fixes et de l'hypothèse des risques proportionnels sont acceptables. Concernant l'hypothèse des risques proportionnels, pour l'association sels de platine-pemetrexed-pembrolizumab, le HR est stable au cours du temps (ligne horizontale) que ce soit pour la SSP ou la SG. Pour certains comparateurs (régimes platin+pac et platin+pac+beva), le HR pour la PFS augmente légèrement au cours du temps, reflétant la diminution de l'efficacité au cours du temps de ces régimes (versus platin+peme). L'approche retenue est donc attendue être conservatrice

8.6 Résultats de la méta-analyse sur la population totale

8.6.1 Résultats par l'approche fondée sur les HR constants

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

► Résultats sur la survie globale

Population totale

Les HR de la SG par rapport à l'ensemble des comparateurs est en faveur de pembrolizumab en association. Cette différence est statistiquement significative par rapport à tous les comparateurs, excepté vs. platine + docétaxel.

Tableau 44. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale dans la population globale

Platin + peme	0.68 (0.48, 0.97)	1.04 (0.81, 1.34)			0.96 (0.78, 1.20)		1.00 (0.65, 1.54)	0.49 (0.38, 0.64)
0.68 (0.48, 0.97)	Platin + doc							
1.04 (0.81, 1.34)	1.53 (1.00, 2.36)	Platin + gem	1.03 (0.86, 1.23)					
1.07 (0.79, 1.45)	1.58 (1.00, 2.50)	1.03 (0.86, 1.23)	Platin + gem + bev					
1.22 (0.95, 1.57)	1.79 (1.17, 2.75)	1.17 (0.82, 1.67)	1.14 (0.77, 1.69)	Platin + pac	0.79 (0.69, 0.90)			
0.96 (0.78, 1.20)	1.42 (0.94, 2.14)	0.93 (0.66, 1.28)	0.90 (0.62, 1.30)	0.79 (0.69, 0.90)	Platin + pac + bev	1.00 (0.86, 1.16)		
0.96 (0.74, 1.25)	1.42 (0.91, 2.20)	0.93 (0.64, 1.32)	0.90 (0.60, 1.34)	0.79 (0.65, 0.96)	1.00 (0.86, 1.16)	Platin + peme + bev		
1.00 (0.65, 1.54)	1.47 (0.85, 2.57)	0.96 (0.58, 1.58)	0.93 (0.55, 1.58)	0.82 (0.50, 1.35)	1.04 (0.64, 1.69)	1.04 (0.63, 1.72)	Platin + vin	
0.49 (0.38, 0.64)	0.69 (0.43, 1.11)	0.45 (0.30, 0.68)	0.44 (0.28, 0.69)	0.38 (0.25, 0.58)	0.49 (0.33, 0.73)	0.49 (0.32, 0.74)	0.47 (0.27, 0.81)	Pembro + peme + platin

Triangle inférieur : chaque cellule représente la comparaison (HR et IC95%) du traitement situé sur la ligne versus le traitement situé sur la colonne. Dans le triangle supérieur, les mêmes HR sont notés dans le cas où une comparaison directe existe entre les 2 traitements (via un essai ou plusieurs essais). Les valeurs en gras sont statistiquement significatives à 5%. Les autres tableaux se lisent de la même manière.

Population <50%

Comme pour la population totale, les HR de la SG par rapport à l'ensemble des comparateurs est en faveur de pembrolizumab en association. Cette différence est statistiquement significative par rapport à tous les comparateurs, excepté vs. platine + docétaxel.

Tableau 45. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale dans la sous-population TPS<50%

Platin + peme	0.68 (0.48, 0.96)	1.04 (0.81, 1.34)			0.97 (0.78, 1.20)	1.00 (0.65, 1.54)	0.57 (0.41, 0.79)	
0.68 (0.48, 0.96)	Platin + doc							
1.04 (0.81, 1.34)	1.53 (1.00, 2.33)	Platin + gem	1.03 (0.86, 1.23)					
1.07 (0.79, 1.46)	1.58 (1.00, 2.49)	1.03 (0.86, 1.23)	Platin + gem + bev					
1.22 (0.95, 1.57)	1.79 (1.17, 2.76)	1.18 (0.82, 1.67)	1.14 (0.76, 1.69)	Platin + pac	0.79 (0.69, 0.90)			
0.97 (0.78, 1.20)	1.42 (0.95, 2.13)	0.93 (0.67, 1.28)	0.90 (0.62, 1.30)	0.79 (0.69, 0.90)	Platin + pac + bev	1.00 (0.86, 1.16)		
0.97 (0.74, 1.25)	1.42 (0.93, 2.19)	0.93 (0.65, 1.32)	0.90 (0.60, 1.34)	0.79 (0.65, 0.96)	1.00 (0.86, 1.16)	Platin + peme + bev		
1.00 (0.65, 1.54)	1.47 (0.84, 2.54)	0.96 (0.58, 1.57)	0.93 (0.54, 1.58)	0.82 (0.50, 1.34)	1.04 (0.64, 1.67)	1.04 (0.63, 1.72)	Platin + vin	
0.57 (0.41, 0.79)	0.84 (0.52, 1.35)	0.55 (0.36, 0.83)	0.53 (0.34, 0.83)	0.46 (0.31, 0.71)	0.59 (0.40, 0.87)	0.59 (0.39, 0.90)	0.57 (0.33, 0.98)	Pembro + peme + platine

Triangle inférieur : chaque cellule représente la comparaison (HR et IC95%) du traitement situé sur la ligne versus le traitement situé sur la colonne. Dans le triangle supérieur, les mêmes HR sont notés dans le cas où une comparaison directe existe entre les 2 traitements (via un essai ou plusieurs essais). Les valeurs en gras sont statistiquement significatives à 5%. Les autres tableaux se lisent de la même manière.

► **Résultats sur la survie sans progression**

Population totale

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

Tableau 46. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans progression dans la population totale

Platin + peme	0.97 (0.70, 1.34)		1.02 (0.83, 1.25)	1.16 (0.80, 1.70)	0.52 (0.43, 0.63)
0.97 (0.70, 1.34)	Platin + doc				
1.70 (1.33, 2.16)	1.75 (1.17, 2.61)	Platin + pac	0.60 (0.53, 0.68)		
1.02 (0.83, 1.25)	1.05 (0.72, 1.54)	0.60 (0.53, 0.68)	Platin + pac + bev	0.83 (0.71, 0.97)	
0.85 (0.66, 1.09)	0.87 (0.58, 1.32)	0.50 (0.41, 0.61)	0.83 (0.71, 0.97)	Platin + peme + bev	
1.16 (0.80, 1.70)	1.20 (0.72, 1.98)	0.68 (0.44, 1.07)	1.14 (0.74, 1.75)	1.37 (0.87, 2.15)	Platin + vin
0.52 (0.43, 0.63)	0.54 (0.37, 0.78)	0.31 (0.22, 0.42)	0.51 (0.38, 0.68)	0.61 (0.44, 0.84)	0.45 (0.29, 0.69)
					Pembro + peme + platine

Triangle inférieur : chaque cellule représente la comparaison (HR et IC95%) du traitement situé sur la ligne versus le traitement situé sur la colonne. Dans le triangle supérieur, les mêmes HR sont notés dans le cas où une comparaison directe existe entre les 2 traitements (via un essai ou plusieurs essais). Les valeurs en gras sont statistiquement significatives à 5%. Les autres tableaux se lisent de la même manière.

Population TPS<50%

Tableau 47. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans progression dans la sous-population TPS<50%

Platin + peme	0.97 (0.70, 1.33)		1.02 (0.83, 1.25)		1.16 (0.80, 1.71)	0.66 (0.51, 0.85)
0.97 (0.70, 1.33)	Platin + doc					
1.70 (1.33, 2.15)	1.75 (1.17, 2.61)	Platin + pac	0.60 (0.53, 0.68)			
1.02 (0.83, 1.25)	1.05 (0.72, 1.53)	0.60 (0.53, 0.68)	Platin + pac + bev	0.83 (0.71, 0.96)		
0.85 (0.66, 1.09)	0.87 (0.58, 1.31)	0.50 (0.41, 0.61)	0.83 (0.71, 0.96)	Platin + peme + bev		
1.16 (0.80, 1.71)	1.20 (0.73, 1.97)	0.69 (0.44, 1.07)	1.14 (0.74, 1.76)	1.38 (0.87, 2.18)	Platin + vin	
0.66 (0.51, 0.85)	0.68 (0.46, 1.03)	0.39 (0.28, 0.55)	0.65 (0.47, 0.89)	0.78 (0.55, 1.12)	0.57 (0.36, 0.90)	Pembro + peme + platin

Triangle inférieur : chaque cellule représente la comparaison (HR et IC95%) du traitement situé sur la ligne versus le traitement situé sur la colonne. Dans le triangle supérieur, les mêmes HR sont notés dans le cas où une comparaison directe existe entre les 2 traitements (via un essai ou plusieurs essais). Les valeurs en gras sont statistiquement significatives à 5%. Les autres tableaux se lisent de la même manière.

Selon l'industriel, les HR issus des essais montre que l'analyse principale de la méta-analyse en réseau offre un niveau de confiance élevé dans l'estimation des HR de SSP et de SG.

Tableau 48. Tableau comparatif des HR considérés dans les essais cliniques et calculés par la méta-analyse dans la population totale

Interventions	Critère	HR de l'essai clinique		HR issu de la méta-analyse			
		Source	HR de l'essai	Analyse principale	Analyse de sensibilité 1	Analyse de sensibilité 2	Analyse de sensibilité 3
Plat + gem + bev vs. Plat + gem	SG	AVAIL	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
	SSP	AVAIL	0,82	-	-	0,82	-
Plat + pac + bev vs. Plat + pac	SG	BEYOND	0,68	0,79	-	0,79	0,79
	SSP	BEYOND	0,4	0,60	-	0,60	0,60
Plat + pac + bev vs. Plat + pac	SG	ECOG 4599	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79
	SSP	ECOG 4599	0,66	0,60	0,66	0,60	0,60
Plat + pac + bev vs. Plat + peme	SG	ERACLE	1,08	0,96	0,96	0,97	0,96
	SSP	ERACLE	1,27	1,02	1,02	1,02	1,02
Platin + gem vs. Platin + peme	SG	Gronberg et al, 2009	1,04	1,04	1,04	1,14	1,04
	SSP	Gronberg et al, 2009	-	-	-	-	-
Plat + pac + bev vs. Plat + pac	SG	J019907	0,99	0,79	-	0,79	0,79
	SSP	J019907	0,61	0,60	-	0,60	0,60
Platin + pac + bev vs. Platin + pac	SG	Johnson et al, 2004	0,85	0,79	0,79	0,79	0,79
	SSP	Johnson et al, 2004	-	-	-	-	-
Pembro + peme + platine vs. Platin + peme	SG	KN189	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
	SSP	KN189	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52
Platin + vin vs. Plat + peme	SG	NAVotrial 01	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	SSP	NAVotrial 01	1,16	1,16	1,17	1,16	1,16
Plat + peme + bev vs. Plat + paclitaxel + bev	SG	PointBreak	1,00	1,00	0,96	1,00	1,00
	SSP	PointBreak	0,83	0,83	0,83	0,83	0,83
Plat + pac + bev vs. Plat + peme	SG	PRONOUNCE	0,93	0,96	0,96	0,97	0,96
	SSP	PRONOUNCE	0,94	1,02	1,02	1,02	1,02
Platin + doc vs. Platin + peme	SG	TRAIL	0,68	0,68	-	0,83	0,68
	SSP	TRAIL	0,97	0,97	-	1,01	0,97

8.6.2 Analyses de sensibilité

Trois analyses de sensibilité ont été conduites.

- L'impact de l'hypothèse d'une maintenance par pemetrexed : la méta-analyse incluant les 5 essais qui n'autorisaient pas de maintenance par pemetrexed. Cette analyse est conduite en utilisant un modèle à effet aléatoire. Les conclusions sont similaires avec une significativité plus importante par rapport à platine + docetaxel, platine + gemcitabine, and platine + gemcitabine + bevacizumab. Pembrolizumab + pemetrexed + platine comparé à platine + docetaxel présente un HR plus faible comparé à l'analyse de principale avec un modèle à effet aléatoire [HR : 0.59 vs 0.72 IC95I: 0.38-0.92, 0.33-0.93]. De plus, pembrolizumab + pemetrexed + platine présente un HR plus faible comparé à platine + gemcitabine + bevacizumab [HR: 0.42 vs. 0.47, IC95% : 0.27-0.68 vs 0.20-1.04].
- L'impact de l'exclusion d'essais menés sur une population asiatique : la méta-analyse excluant les 3 essais menés portant sur une population asiatique ne modifie que très marginalement les estimations.
- L'impact de l'inclusion d'un essai incluant atezolizumab ne modifie que très marginalement les estimations.

Analyse critique

Les HR issus de la méta-analyse sont comparés aux HR issus des essais. Seuls 2 comparaisons 2 à 2 sont renseignées par plus d'un essai clinique, pour ces estimations les HR de la méta-analyse diffèrent de ceux des essais. Cela n'est pas suffisamment discuté par l'industriel.

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.

ECHANGE TECHNIQUE : Pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed en 1^{re} ligne d'un CBNPC

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et fautes d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

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

Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

SYNTHESE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le Tableau 49 ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 49. Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Analyse tous comparateurs Analyse en scénario par sous-population	<u>Analyses supplémentaires attendues :</u> - Analyse restreinte à l'essai avec uniquement une analyse de sensibilité probabiliste. - Analyse tous comparateurs en corrigeant du switch de l'essai KN189 et sans coûts de 2 ^{nde} ligne avec toutes les analyses de sensibilité.	Q3 ;Q4
Arrêt de traitement à 2 ans	Pas de règle d'arrêt 2 ans	Q5
Fréquence des EI issues des essais	Fréquences pondérées, visant à ajuster la fréquence totale simulée sur la fréquence totale observée pour les EI 3/4.	Q11

1. SYNTHÈSE DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ ATTENDUES

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le Tableau 50 ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

La prise en compte des scénarios peut être à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

Tableau 50. Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées

Analyses de sensibilité	Question
Modèle d'ajustement et d'extrapolation à un morceau	Q9
Distribution observée dans KN189 incluant la prise d'anti PD1 en 2 ^{nde} ligne	Q21
HR avec modèle aléatoire	Q14

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

Population simulée

1. Pouvez-vous fournir plus de précisions sur l'étude IFCT-GFPC-1101 (objectif, méthode, durée) ?
2. Pouvez-vous confirmer qu'il n'existe aucune autre source de données observationnelles françaises (autre que l'étude IFCT-GFPC-1101) pour analyser la représentativité de la population de l'essai KN 189 ?

Comparateurs

3. **Il est attendu une analyse supplémentaire permettant de comparer le pembrolizumab en association versus pemetrexed + une chimiothérapie à base de sel de platine. Seule l'analyse de sensibilité probabiliste est attendue pour cette analyse.**
4. **Il est attendu une analyse supplémentaire sur tous les comparateurs, mais en corrigeant du switch dans l'essai KN189 et en supprimant les coûts de 2^e ligne. Cette analyse sera documentée par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.**
5. Pouvez-vous préciser et justifier votre position sur l'inclusion ou l'exclusion de nivolumab en 2^e ligne ?

CHOIX DE MODELISATION

Durées de traitement

6. **Il est attendu que l'analyse de référence soit sans règle d'arrêt à 2 ans.**

Explication de la question : Dans la dernière version du RCP disponible, il n'y a pas de règle d'arrêt dans le RCP du pembrolizumab .



7. Concernant les durées de traitement de pembrolizumab dans l'essai clinique KN189, pourriez-vous nous fournir :

- Les courbes de « time to treatment discontinuation (TTD) » et de PFS de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et pemetrexed ainsi que celles de chimiothérapie à base de sel de platine + pemetrexed sur un même graphique,
- 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).

Extrapolation des courbes de survie

8. Il est attendu que soient présentées toutes les informations qui ont permis de choisir les fonctions paramétriques (présentation des courbes simulées avec toutes les fonctions testées sur un même graphique, discussion de la plausibilité clinique de leur propriété statistique, discussion de la plausibilité des simulations à long terme) pour l'analyse en population totale et pour les analyses en sous-population.

Explication : seuls les critères statistiques AIC/BIC sont présentés et uniquement pour la population totale. Il est par exemple attendu que soit discuté la plausibilité clinique du risque instantané constant pour le choix de la fonction exponentielle et du risque instantané monotone pour la loi de Weibull.

9. Concernant le choix d'un modèle en 2 morceaux :

- Pouvez-vous apporter une explication ou une hypothèse sur l'origine de la rupture de tendance justifiant un modèle par morceau : est-elle due par une réduction du nombre de patients à risque ou à un changement de tendance du critère étudié (SSP ou SG) ?
- Pouvez-vous préciser si les données utilisées pour estimer les critères AIC/BIC sont uniquement les observations après la date retenue pour débiter l'extrapolation ou si toutes les données observées sur la période de l'essai ont été utilisées ?
- Il est attendu une discussion des hypothèses retenues sur la base du test de chow au regard des courbes de risque log-cumulé.

Explication : les courbes de risque log-cumulés ne montrent pas de rupture et sont plutôt linéaires, ce qui n'est pas en faveur d'un modèle à deux morceaux. Si une référence est disponible sur l'utilisation du test de chow sur les données de survie et son interprétation sous la forme de courbes dépendant du temps, merci de nous l'adresser.

- **Des analyses de sensibilité sont attendues permettant de tester un modèle à un seul morceau.**

10. Pouvez-vous indiquer les dates suivantes de cut-off prévues dans l'essai KN189 ainsi que la disponibilité prévisionnelle des données et analyses ?

Evénements indésirables

11. Pour chaque comparateur, il est attendu de soient présentées explicitement les fréquences totales d'événements indésirables de grade 3/4 observées dans l'essai pivot ainsi que les fréquences totales simulées par le modèle (cf. proposition de tableau ci-dessous). **Une pondération visant à ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences observées est attendue.**
12. Pouvez-vous renseigner la fréquence des EI prise en compte dans le modèle par EI et par comparateur selon le regroupement des EI présentés dans le rapport technique p 118-119 ?

QUESTIONS SPECIFIQUES A L'ANALYSE TOUS COMPARATEURS

13. Pouvez-vous justifier le choix d'avoir exclus docétaxel au profit de paclitaxel comme comparateur, puisque des données sont disponibles dans la méta-analyse ?

14. Les arrêts de traitement autres que ceux liés à la progression ne sont pas pris en compte pour les comparateurs, pouvez-vous justifier la crédibilité de cette hypothèse et discuter de son impact sur les résultats ?
 15. Les deux hypothèses principales de la méta-analyse doivent être davantage justifiées, avec une discussion de leur pertinence clinique. Des analyses de sensibilité dans le modèle d'efficience sont attendues lorsque les données sont disponibles.
 - Justifier le choix d'un modèle à effets fixes plutôt qu'un modèle à effets aléatoire, alors qu'il est précisé dans le rapport complet portant sur la méta-analyse que les modèles aléatoires sont préférables. Une analyse de sensibilité est attendue.
 - Justifier le choix d'un modèle fondé sur une hypothèse des risques proportionnels, d'autant qu'il est indiqué dans le rapport complet que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas validée pour tous les comparateurs. Si les HR sont disponibles, une analyse de sensibilité est attendue.
 16. Pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle la distribution des traitements de L2 après chimiothérapie dans l'essai KN189, ainsi que la durée, sont transposables à toutes les autres options ?
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

17. Les données recueillies après le cross-over sont-elles incluses dans l'estimation des scores d'utilité ?
 18. Pouvez-vous présenter la valeur du décrétement appliquée à chaque comparateur en début de modélisation, compte tenu de la fréquence et de la durée des EI 3/4 ? Présenter la valeur du décrétement appliquée par cycle pour les événements chroniques.
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

19. Il est attendu que les méthodes et les données utilisées pour modéliser les durées de traitement d'instauration et de maintenance soient clarifiées pour chacun des comparateurs, en suivant une approche homogène dans l'analyse d'efficience et dans l'analyse d'impact budgétaire.
 - En cas d'association, les durées de traitement sont-elles introduites dans le modèle de manière globale pour l'association ou par produit (cf. tableau 15 de l'AIB) ?
 - Il est fait référence p.132 au tableau 28 pour rapporter la proportion de patients concernés par un traitement de maintenance pour chaque comparateur, or ce tableau ne contient aucune donnée quantitative.
 - Pourquoi le nombre de cycles avec sel de platine dans le bras pembrolizumab en association est-il indiqué de 4 à 6 cycles p.132 alors que l'essai ne prévoit que 4 cycles ?
 - Pouvez-vous expliciter la source utilisée pour définir le taux d'observance de pembrolizumab en monothérapie (99%) ?
 - Il semble que le traitement de 2L comprenne une partie de maintenance (cf. haut de la page 143). Pouvez-vous clarifier ce point (quels traitements, règles d'arrêt appliquées entre L2 et maintenance, durée, etc...).
 20. Nous vous proposons ci-dessous un tableau reprenant les données attendues, afin de mettre en cohérence le paragraphe « Coût des traitements de maintenance » p.132 et « durée de traitement » p.134.
-

	Phase d'induction	Phase de maintenance	L2
Pembrolizumab en association	Traitements Règle d'arrêt par produit Données utilisées pour estimer la proportion de patients sous traitement Durée moyenne simulée Observance	Traitements Règle d'arrêt par produit Données utilisées pour estimer la proportion de patients sous traitement Durée moyenne simulée Observance	Traitements (distribution) Règle d'arrêt par produit Données utilisées pour estimer la proportion de patients sous traitement Durée moyenne simulée Observance
Pemetrexed+chimio			
Paclitaxel + chimio			
Gemci/Vino + chimio			
Pemetrexed+bevacizumab+chimio			
Paclitaxel+bevacizumab+chimio			
Pembrolizumab monothérapie			

21. Concernant l'estimation des coûts de traitement L2 :

- Pouvez-vous expliciter la méthode qui permet d'implémenter les coûts de traitement de L2 en une fois à l'arrêt du traitement de L1 dans le modèle de survie partitionnée ?
- Une analyse de sensibilité est attendue permettant de tester l'impact des coûts des anti PDL1 en L2 après une L1 avec pembrolizumab en association, en retenant la distribution des traitements en L2 telle qu'observée dans KN189. Quelles sont les distributions de traitements de 2^e ligne observées dans l'essai KN021G, en particulier la proportion de patients ayant reçu une L2 avec anti-PD1 ? Discuter des différences avec l'essai KN189 le cas échéant.

Explication : Cette option semble possible au regard de l'essai KN189 et de l'essai KN21. Pourquoi une telle évolution ne serait pas envisageable en France, surtout lorsque l'arrêt de la 1^{re} ligne est dû à des effets indésirables sur les traitements associés ?

- Pouvez-vous clarifier la proportion de patients recevant une 2nde ligne de traitement dans le modèle à la fin de la 1^{re} ligne (45,8 après pembrolizumab en association vs 56,5% après une chimiothérapie comme observé dans l'essai KN189 et mentionné p. 141 ou 142 ou tous les patients comme indiqué dans le tableau récapitulatif des choix méthodologique p. 146) ? Justifier ce choix.

VALIDATION

22. Pouvez-vous discuter de la validation des sorties du modèle en termes de SG/SSP à partir de données observationnelles ou de données d'essais cliniques?
23. Il est attendu que soient présentées les sorties du modèle en termes de proportions de patients ayant reçu un traitement de maintenance ou un traitement de L2, ainsi que les durées moyennes associées pour chaque comparateur. Une discussion de ces valeurs sera proposée, si possible étayée par des données.
24. Une validation des durées de traitement L1 est attendue pour chaque comparateur.

RESULTATS et ANALYSES DE SENSIBILITE

25. Dans les analyses de sensibilité probabiliste, pourquoi avoir testé des variations de +/- 20% et ne pas avoir retenu les IC issus de l'essai KN189 ?
26. 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 et 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).

Analyse d'impact budgétaire

POPULATION CIBLE

1. Pouvez-vous expliciter et argumenter le choix des valeurs retenues pour calculer la population cible, lorsque les données sources sont exprimées sous la forme de fourchettes ou lorsqu'il y a plusieurs sources possibles ? **Pouvez-vous estimer les bornes inférieures et supérieures de la population cible ?**

Explication. Exemple de valeurs fixée sur une des bornes de l'intervalle : la borne basse de 75% est retenue pour les cancers non épidermoïdes (fourchette : 75% à 85%). Exemple de sources multiples : il est mentionné dans les données de contexte que 65% à 70% des patients sont diagnostiqués aux stades IIIb/IV (source l'UICC/AJCC) et la valeur retenue est issue de l'étude KBP-2010 rapportant 58,3% des patients diagnostiqués au stade métastatique.

MODELISATION

2. Pouvez-vous confirmer l'hypothèse de non partage des flacons pour bevacizumab et pemetrexed adoptée dans l'AIB (cf. p. 28) ? En cas de confirmation, justifiez ce choix opposé à celui retenu dans l'analyse d'efficience ?
3. **Il est attendu que les méthodes pour prendre en compte les traitements de maintenance soient harmonisées entre l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire. La méthode retenue est argumentée.**
4. Pouvez-vous discuter la transposabilité des taux d'utilisation des traitements de maintenance issus des essais pivots **et estimer l'impact d'une surestimation des taux de maintenance en analyse de sensibilité ?**

Explication : Les taux de traitement de maintenance retenus issus d'essais cliniques (environ 67%) sont supérieurs aux taux observés dans l'étude MSD-CBNPC fournie lors du dépôt Pembrolizumab L1 monothérapie.

- Cisplatine/carboplatine + Pemetrexed : 35% dans MSD-CBNPC et 50% dans K024.
- Cisplatine/carboplatine + Pemetrexed + bevacizumab : 48% dans MSD-CBNPC

5. Il est fait mention à plusieurs reprises dans l'évaluation des coûts de certains EI (constipation, insuffisance rénale aiguë et néphrite) au recours à des avis d'experts. Il est attendu que la méthodologie soit présentée : identification (nom, spécialité et potentiels liens d'intérêt), méthode de recueil (questionnaire, entretien, réunion), analyse des données recueillies et discussion de leur représentativité.

6. La consultation de spécialiste est valorisée à 23€ et non 25€ dans la prise en charge des EI.
7. Pouvez-vous justifier que le coût des événements indésirables chroniques ne soit appliqué que pendant la durée de traitement ? En l'absence d'une justification établissant la disparition de la pathologie chronique à l'arrêt du traitement, il est attendu que ces coûts soient maintenus sur tout l'horizon temporel de l'AIB.
8. Pouvez-vous préciser comment sont estimés les coûts chroniques de l'IRA et des néphrites à partir des données présentées dans le rapport techniques p. 71 ?
9. Merci de compléter le tableau 15 p.30 afin que les sources de données et les calculs soient clairs et explicites. Il est par ailleurs attendu des explicitations sur les points suivants :
 - Quel est le nombre de cycles moyens total à considérer puisque les données du tableau 15 p. 30 dans le rapport d'AIB ne sont pas les mêmes que celles du tableau 72 page 163 du rapport d'efficience.
 - **Comment avez-vous estimé les durées par produit du bras pembrolizumab en association à partir de la courbe de TTD globale extrapolée ?**
 - **Quelles sont les sources des durées de la phase d'induction pour les traitements sel de platine+pemetrexed, beva+pemetrexed+sdp et bevacizumab+paclitaxel+sdp ?**
 - Il est précisé p.29, que les phases d'induction et de maintenance ne sont pas distinguées pour le bras pembrolizumab en association. Les durées moyennes de traitement sont ■■■■ cycles pour pembrolizumab, ■■■■ cycles pour pemetrexed et ■■■■ cycles pour les sels de platine pour une durée totale de ■■■■ cycles (rapport d'efficience, p.163). Pouvez-vous expliquer ces différences ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

Analyses souhaitées	Question
Impact des hypothèses sur les traitements de maintenance	Q4
Population cible en utilisant les bornes hautes et basses des fourchettes identifiées à partir de la littérature.	Q1

Bibliographie

- AFSOS. <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/02/NVCI-MAJ-J2R-DECEMBRE-2017-VF.pdf>. 2017.
- Bennouna J, Falchero L, Schott R et al. « Bevacizumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with or without Brain Metastases: A French Cohort Study (EOLE). » *Oncology*, 2017.
- Chouaid C, Loirat D, Clay E, Millier A, Godard C, Fannan A, Lévy-Bachelot L, Angevin E. « Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. » *Clinicoecon Outcomes Res.*, 2017; 27;9:443-449. doi: 10.2147/CEOR.S13.
- Chouaid C1, Molinier L, Combescure C, Daurès JP, Housset B, Vergnenègre A. « Economics of the clinical management of lung cancer in France: an analysis using a Markov model. . » *Br J Cancer.*, 2004 : 26;90(2):397-402.
- Chouaid, C., J. Agulnik, et E. Goker. « Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. » *J Thorac Oncol* 8, n° 8 (2013): 997-1003.
- Cours des comptes. *Rapport 2012 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale*. https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/rapport_securite_sociale_2012_version_integrale.pdf, 2012.
- 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
- HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 : HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has.pdf
- Nafees, B., M Stafford, et S. Gavriel. « Health state utilities for non small cell lung cancer. » *Health Qual Life Outcomes* 6 (2008): 84.
- Patel, JD., MA. Socinski, et EB Garon. « PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacuzumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacuzumab. » *J Clin Oncol.* 31, n° 34 (2013): 4349-4357.
- Perol M, Audigier-Valette C, Molinier O, Cortot A, Margery J. « A multicenter phase III trial assessing a maintenance strategy determined by response to induction chemotherapy compared to continuation maintenance with pemetrexed in patients with advanced nonon-squamous NSCLC. . » *Presentation ASCO Annual Meeting* , 2017.
- Pickard, A.S., M.P. Neary, et D. Cella. « Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. » *Health Qual Life Outcomes* 5 (2007): 70.
- Reck, M., D. Rodriguez-Abreu, et AG. Robinson. « Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. » *N Eng J Med*, 2016.

~



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

ISBN N° 978-2-11-152889-5