



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab)

En association à une chimiothérapie à base de sel de platine +
paclitaxel dans le Cancer bronchique non à petites cellules

épidermoïde (en 1^{re} ligne)

MSD France

Date de validation par la CEESP : 15 octobre 2019

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	7
1.1	Sur le contexte	7
1.1.1	Indication	7
1.1.2	Revendications de l'industriel	7
1.1.3	Extensions à venir	7
1.1.4	Contribution d'association de patients	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	8
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	9
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	9
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire	9
1.4	Conclusion de la commission	9
1.5	Données complémentaires attendues	10
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	12
3.1	Contexte administratif	12
3.2	Contexte clinique	13
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	19
5.1	Objectif de l'étude d'efficience	19
5.2	Choix structurants	19
5.3	La modélisation	21
5.3.1	La population simulée	21
5.3.2	La structure du modèle	22
5.3.3	Prise en compte de la dimension temporelle	24
5.3.4	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	25
5.3.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents	31
5.4	Mesure et valorisation des états de santé	35
5.5	Mesure et valorisation des coûts	36
5.5.1	Coûts pris en compte	36
5.5.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts	37
5.6	Processus de validation	41
5.6.1	Vérification technique et Validation interne du modèle	41
5.6.2	Validation externe	41
5.6.1	Validation croisée	43
5.7	Résultats et analyses de sensibilité	44
5.7.1	Analyse de référence retenue par l'industriel	44
5.7.2	Analyse de l'incertitude	46
5.8	Discussion et conclusion	50
5.8.1	Discussion par l'industriel des résultats	50
5.8.2	Analyse et conclusion de la HAS	50
6.	Annexe 4 : Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire	53
7.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	56
7.1	Objectif de l'analyse proposée	56
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	56

7.3	Méthode et hypothèses	59
7.4	Mesure et valorisation des coûts.....	60
7.4.1	Evaluations des coûts d'acquisition des traitements	61
7.4.2	Estimation des coûts moyens par patient et par traitement.....	62
7.5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	63
7.6	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	66
7.6.1	Analyse incluant les coûts de 2 ^e ligne	66
7.6.2	Analyses de sensibilité sur l'analyse en 1 ^{re} ligne et sur l'analyse en 1 ^{re} et 2 ^e lignes.....	69
7.6.3	Discussion des résultats par l'industriel.....	70
8.	Annexe 7 – Echange avec l'industriel	72
	Documents support de l'analyse critique	79
	Bibliographie	80

Table des illustrations

Tableau 1. Choix structurants.....	19
Tableau 2. Caractéristiques des patients	21
Tableau 3. Résultats de paclitaxel et nab-paclitaxel dans l'essai KN407 et dans l'étude de Socinski	26
Tableau 4. Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN407	29
Tableau 5. Fréquences des EI de grades 3 ou 4	32
Tableau 6. Traitements de 2 ^e ligne considérés	34
Tableau 7. Durée des traitements de 2 ^e ligne (jours)	34
Tableau 8. Scores d'utilité et de désutilités dans le modèle	36
Tableau 9. Volumes consommés et coûts unitaires	37
Tableau 10. Coûts des traitements de 2 ^e ligne considérés	39
Tableau 11. Coût par état de santé, traitement et événements indésirables – analyse de référence	40
Tableau 12. HR de l'essai KN407 et HR ponctuels des extrapolations de la SSP et SG à 5 et 10 ans	41
Tableau 13. Validité externe de la SG extrapolée sous pembrolizumab + chimiothérapie	41
Tableau 14. Validité externe des extrapolations du groupe chimiothérapie seule	42
Tableau 15. Survie globale simulée du groupe chimiothérapie seule versus données de la base SEER.....	42
Tableau 16. Résultats sur la population d'analyse et sur les sous-populations	44
Tableau 17. Coût par poste pour chaque intervention comparée	44
Tableau 18. Résultats en années de vie gagnées et en QALY	45
Tableau 19. Pourcentages de patients dans les trois états de santé du modèle.....	45
Tableau 20. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants	46
Tableau 21. Impacts des hypothèses et des choix de modélisation	47
Tableau 22. Analyses de sensibilité déterministe	49
Tableau 23. Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse	58
Tableau 24. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario SANS (d'après données 2018).....	59
Tableau 25. Parts de marché considérées dans l'AIB pour le scénario « AVEC » dans la population TPS≥50%.....	60
Tableau 26. Parts de marché considérées dans l'AIB pour le scénario « sans »	60
Tableau 27. Durées moyennes effectives de traitements et nombre moyen de cycles ajusté sur l'observance.....	61
Tableau 28. Coûts moyens par patient et par traitement	62
Tableau 29. Populations rejointes	63
Tableau 30. Coût total SANS pembrolizumab en association (par poste et par an pour les trois premières années).....	64
Tableau 31. Coût total AVEC pembrolizumab en association (par poste et par an pour les trois premières années).....	64
Tableau 32. Impact budgétaire de pembrolizumab en association en 1 ^{re} ligne	65
Tableau 33. Parts de marché en L2 pour le scénario SANS pembrolizumab en association.....	67
Tableau 34. Parts de marché en L2 pour le scénario AVEC pembrolizumab en association.....	67
Tableau 35. Durées des traitements de 2 ^e ligne reportées dans les essais cliniques (jours)	67
Tableau 36. Effectifs des populations en considérant la 1 ^{re} et la 2 ^e ligne	68
Tableau 37. Impact budgétaire relatif à l'extension d'indication pour pembrolizumab en considérant les 1 ^{re} et 2 ^e lignes	68
Tableau 38. Synthèse des analyses de sensibilité sur l'analyse de 1 ^{re} ligne	69
Tableau 39. Résumé des demandes de modifications de l'AR.....	72

Figure 1. Structure du modèle	23
Figure 2. Schéma d'étude de KN 407	25
Figure 3. Courbes de SSP modélisées à partir de l'essai KN407	31
Figure 4. Courbes de SG modélisées à partir de l'essai KN407	31
Figure 5. Lien entre le prix revendiqué de pembrolizumab et le RDCR (flacon de 50mg*)	48
Figure 6. Plan coût-résultat	49
Figure 7. Courbe d'acceptabilité	49
Figure 8. Analyse déterministe – Graphique de Tornado.....	50
Figure 9. Estimation de la population cible.....	57

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

1.1.1 Indication

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

La demande de remboursement concerne le pembrolizumab en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique épidermoïde.

Le contexte de l'introduction de pembrolizumab en association est différent dans la sous-population des patients TPS<50% (1^{re} introduction d'une immunothérapie en 1^{re} ligne de traitement) et dans la sous-population des patients TPS≥50% (offre d'une immunothérapie supplémentaire, puisqu'ils peuvent déjà recevoir du pembrolizumab en monothérapie).

1.1.2 Revendications de l'industriel

Au prix de 2 683,81€ TTC le flacon de 100 mg, pour cette extension d'indication, l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), un RDCR de 116 606 €/QALY versus une chimiothérapie et un impact budgétaire sur la 1^{re} ligne de traitement [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans pour prendre en charge 14 069 patients.

Les prévisions de ventes de KEYTRUDA® pour l'ensemble de ses indications sont estimées [REDACTED] à € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle d'indication.

1.1.3 Extensions à venir

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%) ainsi qu'en association à pemetrexed et sel de platine pour les patients souffrant d'un CBNPC non épidermoïde indépendamment de l'expression PD L1, 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.

1.1.4 Contribution d'association de patients

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

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse médico-économique déposée est de documenter l'efficience de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et de paclitaxel dans le traitement en 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde.

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 1 réserve importante portant sur l'extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression. La méthode d'extrapolation retenue conduit à des résultats incohérents à partir de 4 ans, corrigés par une hypothèse arbitraire, non testée en analyse de sensibilité.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

L'interprétation du résultat est rendue difficile par l'absence d'homogénéité des comparateurs sur la population d'analyse, les patients exprimant fortement PD-L1 pouvant déjà recevoir du pembrolizumab en monothérapie.

L'évaluation de l'efficience sur la population d'analyse nécessite que le comparateur sur lequel repose l'estimation du RDCR soit le même pour les deux sous-populations. Les analyses exploratoires produites par l'industriel suggèrent que le RDCR de pembrolizumab en association est estimé versus une chimiothérapie dans les deux sous-populations, considérant que pembrolizumab en monothérapie serait dominé par pembrolizumab en association dans la sous-population des patients TPS $\geq$ 50%.

Sous l'hypothèse que pembrolizumab en monothérapie est plus coûteux que pembrolizumab en association et au prix de 2 683,81€ TTC (JO 06/12/2017) le flacon de 100 mg, le RDCR de pembrolizumab en association est estimé à 116 606 €/QALY versus une chimiothérapie (90 669 €/AVG) et une réduction du prix de pembrolizumab en association se traduit par une diminution du même ordre de grandeur du RDCR.

Deux sources d'incertitude ont été identifiées : l'incertitude générée par la variabilité statistique des paramètres du modèle et l'incertitude générée par les hypothèses et choix de modélisation.

L'incertitude associée à l'estimation de la valeur des paramètres du modèle est notable. Pour atteindre un degré de confiance de 80% que pembrolizumab en association soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer environ 165 000 €/QALY (+41,5%).

La seconde source d'incertitude est due à la modélisation des 2^{es} lignes de traitement et à celle de l'observance, qui reposent sur des données expérimentales (incertitude quantifiable), et à l'extrapolation des durées de survie sans progression et de survie globale (incertitude non quantifiable).

- Concernant la modélisation des 2^{es} lignes de traitement, les analyses de sensibilité réalisées sur le taux de patients recevant un traitement de 2^e ligne, la répartition et la durée des traitements de 2^e ligne, présentent toutes des RDCR supérieurs au RDCR estimé (+4,28% à +22,28%).
- Concernant la modélisation de l'observance, l'analyse de sensibilité testant l'hypothèse d'un taux d'observance parfaite sous chimiothérapie et sous pembrolizumab en association se traduit par une augmentation du RDCR de 10% par rapport à l'hypothèse modélisée d'un taux d'observance supérieur sous chimiothérapie versus pembrolizumab.
- L'incertitude générée par la méthode d'extrapolation des durées de survie sans progression et de survie globale n'étant pas quantifiable, la transposabilité de l'estimation en conditions réelles d'utilisation est inconnue et dépendra des taux de survie globale et de survie sans progression à moyen et long termes. En particulier, la valeur estimée du RDCR correspond à un taux de 12% de patients sous pembrolizumab en association sans progression 4 ans après l'initiation du traitement et à un taux de 21% de survie après 3 ans.

D'autres éléments sont susceptibles de limiter la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation.

- La durée de traitement en vie réelle est incertaine. Une durée maximale de 2 ans, considérée dans les essais et acceptée dans les recommandations, est appliquée dans l'évaluation médico-économique en décalage avec le RCP.
- L'hypothèse du maintien de l'effet traitement dans le temps, est non corroborée à ce jour.
- Les résultats de RDCR ne sont pas transposables à des patients ayant un état de santé dégradé par rapport au profil des patients inclus dans les essais cliniques (score ECOG >1).

L'analyse exploratoire chez les patients exprimant PD-L1 (TPS<50%) suggère un RDCR légèrement supérieur au RDCR estimé sur la population d'analyse totale (+2%). L'analyse de l'efficience de pembrolizumab en association chez les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS≥50%) n'est pas interprétable en raison de l'incertitude sur l'estimation de l'effet relatif de pembrolizumab en association versus pembrolizumab en monothérapie.

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 est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante portant sur l'estimation des durées de traitement à partir d'analyses exploratoires.

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 dans le CBNPC épidermoïde métastatique est estimée à 6 949 patients par an.

Sous l'hypothèse que pembrolizumab en association représente toute la dépense des immunothérapies attendue en 1^{re} ligne dans les 3 années à venir, l'impact budgétaire lié à l'arrivée de pembrolizumab en association est estimé à [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans (au tarif PPTTC en vigueur pour pembrolizumab). Sur ces 3 ans, 14 069 patients auront été traités. En prenant en compte les transferts de coûts d'acquisition des immunothérapies antérieurement prescrites en 2^e ligne vers la 1^{re} ligne, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans (-13%).

L'impact budgétaire est principalement associé à la mise à disposition de pembrolizumab en association chez les patients avec un TPS<50%.

Les facteurs susceptibles de modifier significativement l'impact budgétaire sont l'estimation des parts de marché, la durée de traitement sous pembrolizumab en association (estimée à partir d'analyses en sous population à caractère exploratoire) et les variations d'observance entre les options thérapeutiques.

1.4 Conclusion de la commission

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

- Sous l'hypothèse que pembrolizumab en monothérapie est plus coûteux que pembrolizumab en association, le RDCR de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne dans le CBNPC épidermoïde métastatique serait estimé à 116 606€/QALY versus les chimiothérapies standards, au prix revendiqué, sur l'ensemble de la population pour laquelle une ASMR II est revendiquée ;
- l'efficience de pembrolizumab en association chez les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS≥50%), représentant environ 30% de la population d'analyse, n'est pas démontrée en raison de l'incertitude sur l'estimation de l'effet relatif entre pembrolizumab en association et pembrolizumab en monothérapie ;
- le prix de pembrolizumab est le 1^{er} facteur de l'impact budgétaire, estimé à [REDACTED] d'euros sur les trois 1^{res} années cumulées pour prendre en charge 14 069 patients. La prise en compte de la 2^e ligne diminue l'impact budgétaire à [REDACTED] d'euros, au prix d'un avancement dans le temps des dépenses d'acquisition des immunothérapies.

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

La CEESP soutient qu'une prise de position publique sur le prix des immunothérapies et leur financement ne peut plus être différée. L'impact budgétaire sur la 1^{re} ligne de traitement du CBNPC épidermoïde s'ajoute à l'impact budgétaire précédemment estimé dans la population des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros.

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 de corroborer les résultats présentés :

- l'efficacité à moyen terme de pembrolizumab et, en particulier, les taux de patients long-répondeurs ;
- la durée de traitement de pembrolizumab et l'observance au traitement ;
- la prise en charge de 2^e ligne.

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			
Application d'une durée de traitement maximale de 2 ans pour pembrolizumab en association.	-		
Spécification d'un modèle par morceaux selon une approche non standard, mais justifiée.	-		
Ajustement des courbes de SG et de SSP incohérent à partir de 4 ans (SSP>SG), avec hypothèse de calibration arbitraire (SSP=SG) dont l'impact n'est pas connu.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Absence de discussion sur la différence entre les taux d'observance observés dans l'essai avec un impact favorable à pembrolizumab en association.	-		
Source de valorisation des coûts de soins palliatifs non conforme, avec un impact attendu mineur.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence de certaines analyses de sensibilité (ex. valeurs centrales du bras paclitaxel seul, date de début de l'extrapolation).	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Application d'une durée de traitement maximale de 2 ans pour pembrolizumab.	-		
Estimation des durées de traitement en se fondant sur les résultats d'analyse en sous population exploratoire et non testée en analyse de sensibilité.		+	
Absence de discussion sur la différence entre les taux d'observance observés dans l'essai avec un impact favorable à pembrolizumab en association.	-		
Analyses de sensibilité demandées en échange technique non réalisées (spécifiquement sur pembrolizumab en monothérapie).	-		

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 31 janvier 2018 AMM centralisée 11 mars 2019 En association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel, dans le traitement de 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique épidermoïde.
Indication revendiquée au remboursement	Identique à l'indication AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Aucun
Prix revendiqué	Flacon de 50 mg : 1 341,91€ PPTTC Flacon de 100 mg : 2 683,81 € PPTTC
Historique du remboursement	10/01/2017 : mélanome avancé (non résécables ou métastatique), en monothérapie 11/05/2017 : CBNPC localement avancé ou métastatique, TPS≥1%, après au moins une chimiothérapie, en monothérapie. 24/11/2017 : CBNPC métastatique, TPS≥50%, sans mutation d'EGFR ou d'ALK, traitement de 1 ^{re} ligne en monothérapie. 24/04/2018 : carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie 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. 20/02/2019 : CBNPC non épidermoïde
Estimations (industriel)	- Population cible - Dépense moyenne / patient - Montant remboursable - CA annuel
	- 6 949 patients incidents par an - ████████ € (pour 13,17 cycles) - ████████ €TTC cumulés à 3 ans - Estimation non détaillée (mentionnée comme supérieure à 20 millions €)

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	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 15% à 25% sont épidermoïdes. Ces patients présentent une charge symptomatique importante et de nombreuses comorbidités. Les mutations de l'EGFR et les réarrangements du gène ALK sont rares dans ce sous-groupe.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge standard au stade avancé repose principalement sur un traitement systémique par chimiothérapie conventionnelle en 1 ^{re} ligne, soit une chimiothérapie (4 à 6 cycles) associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : taxanes, gemcitabine ou vinorelbine. Chez les patients exprimant fortement le biomarqueur PD-L1 (TPS≥50%), l'utilisation de pembrolizumab, en monothérapie, est recommandé en 1 ^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique ne présentant pas de mutation tumorale
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	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.

3.3 Essais cliniques en cours

En septembre 2019, 92 essais de phase III sponsorisés par MSD sont enregistrés dans la base clinical trials. L'industriel déclare 37 études cliniques en cours (cf. rapport soumis à la Commission de la transparence p.110-112). Ces essais sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension dans les 3 années à venir dont 5 portants sur le cancer bronchique.

Les essais, hors cancer du poumon, concernent différentes localisation de cancer : cancer du sein, mélanome, myélome multiple, lymphome de Hodgkin, cancer gastroesophagial, cancer de la tête et du cou, carcinome hépatocellulaire, cancer rénal, cancer de la prostate, tumeurs solides, carcinome des cellules de Merkel et 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 épidermoïde, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer l'efficience de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel dans la prise en charge, en 1 ^{re} ligne, des patients adultes atteints de CBNPC métastatique de type épidermoïde, quel que soit le niveau d'expression du biomarqueur PD-L1.	Conforme
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Acceptable
Horizon temporel : à durée déterminée (cf. durée de simulation)	Conforme
Actualisation : 4% (0% à 2% en AS)	Conforme
Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique de type épidermoïde, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique. Sous-populations : par niveau d'expression du PD-L1 (analyses exploratoires : sous-groupes non prévus au protocole de l'essai).	Population d'analyse conforme au périmètre de la revendication d'ASMR II. La population d'analyse n'est pas homogène sur les comparateurs puisque la sous-population TPS $\geq$ 50% dispose d'une option supplémentaire (pembrolizumab en monothérapie). Les analyses en sous-population par degré d'expression du PD-L1 sont fournies à titre exploratoire.
Options comparées <i>Intervention</i> : pembrolizumab en association à paclitaxel et une chimiothérapie à base de sel de platine (pembro_asso) <i>Comparateurs</i> : chimiothérapie à base de sel de platine et d'un autre agent (taxane, gemcitabine ou vinorelbine). Dans l'analyse PD-L1 $\geq$ 50%, inclusion de pembrolizumab en monothérapie.	Comparateur acceptable
Modélisation	
Population simulée : Cohorte ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai KN 407 (n=559) dont 56 patients français. Caractéristiques des patients français de l'essai pour les paramètres suivants : poids et surface corporelle. Analyse de la représentativité par rapport à 2 études françaises (PREDICT et EPISQUAMAB) et 2 publications sur données étrangères (Dietel et al. 2019, Evan et al. 2018).	Représentativité acceptable, à l'exception de la proportion élevée dans l'essai de patients n'ayant jamais fumé. RDCR estimé non transposable à des patients ayant un état de santé dégradé (ECOG $\leq$ 1 dans l'essai).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
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 (cf. essai clinique KN407).	Acceptable Type de modèle adapté à la progression de la maladie, mais peu adapté à la modélisation de séquences de traitement.
Evènements intercurrents <i>Arrêt de traitement</i> : extrapolation des durées de traitement de l'essai KN407, avec une règle d'arrêt à 2 ans appliquée au pembrolizumab. <i>Effets indésirables</i> : EI de grades 3 et 4 avec un seuil d'incidence $\geq 1\%$ dans au moins un des bras de l'essai KN407. <i>Traitement de 2^e ligne</i> : effet traitement intégré dans les données de SG et SSP (non correction du switch-over) et coûts appliqués à l'entrée dans l'état progression. Aucun EI pris en compte. <i>Analyses de sensibilité</i> : Analyse sans durée maximale pour pembrolizumab ; Analyse sans prise en compte des traitements de 2^e ligne.	<i>Arrêts de traitement</i> : règle d'arrêt dans le RCP à progression ou toxicité. Règle d'arrêt à 2 ans acceptée dans les recommandations. <i>Effets indésirables</i> : acceptable <i>Traitement de 2^e ligne</i> : intégration cohérente avec les données disponibles et la prise en charge de la pathologie.
Gestion de la dimension temporelle <i>Durée de simulation</i> : 10 ans <i>Cycles</i> : 1 semaine, avec correction de demi-cycle <i>Hypothèses d'extrapolation des données de survie</i> : Données de survie (SSP et SG) observées dans l'essai KN407 des deux bras sont extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique. Le début de la période d'extrapolation est fixé, pour les deux traitements, à 19 semaines pour la SG et à 26 semaines pour la SSP sur la base du test de Chow. Hypothèse d'une rémanence de l'effet traitement après arrêt du traitement. <i>Analyses de sensibilité</i> : durée de simulation (5 et 20 ans), rémanence de l'effet traitement (80%, 50%, 0%).	La durée de simulation est acceptable La durée des cycles est conforme La démarche suivie pour l'extrapolation est conforme méthodologiquement. L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement après arrêt reste incertaine.

Evaluation déposée par l'industriel

Sources de données

- ▶ Essai KN407 : Etude de phase III, multicentrique (17 pays et 125 centres, dont 10 en France), randomisée en double aveugle, contrôlée versus carboplatine + paclitaxel ou nab/paclitaxel. 559 patients randomisés (ratio 1:1). SG et la SSP co-critères principaux.

Suivi médian 8,3 mois [min-max 0,4 ; 18,9] sous pembro_asso et 7,4 mois [min-max 0,1 ; 19,1] sous chimio.
- SG : HR=0,64 (IC_{95%} [0,49 ; 0,85]) en faveur de pembro_asso. Médiane SG = 15,9 mois sous pembro_asso vs. 11,3 mois sous chimio.

-SSP : HR=0,56 (IC_{95%} [0,45 ; 0,70]) en faveur de pembro_asso. Médiane SSP = 6,4 mois sous pembro_asso et 4,8 mois sous chimio.

Switch-over vers pembro_mono après progression : 56,3% des patients après chimio. (67/119).

- ▶ Comparaison indirecte de pembrolizumab en association vs en monothérapie

Sources de données : essai KN407 (pembro_asso) et essai KN042 (pembro_mono). Les effectifs dans les 2 bras de l'essai KN024 sont insuffisants pour appliquer la méthode des scores de propension.

Méthode de pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (IPTW), estimation des scores de propension en utilisant une régression logistique multinomiale. Estimation des HR par la méthode de Bucher.

Résultats : 137 patients sélectionnés dans l'étude KN-407 (69 sujets dans le bras pembro_asso; 68 dans le bras de chimio.) et 181 dans l'étude KN-042 (89 sujets dans le bras pembro_asso ; 92 dans le bras de chimio.). Covariables identifiées comme ayant un effet modificateur d'effet traitement : âge, taille de la tumeur, sexe, score ECOG, statut tabagique.

Effets relatifs pembro_asso vs pembro_mono estimés sans ajustement sur le switch-over :

- SG : HR=0,97 (IC_{95%} 0.50 ; 1.89).
- SSP : HR de 0,58 (IC_{95%}: 0,33 ; 1,01).

Commentaire : Incertitude importante. Ne permet pas d'estimer avec confiance le HR et ainsi de hiérarchiser les 2 traitements avec pembro.

Analyse de sensibilité : utilisation des données SEER pour le bras chimio, correction du switch-over (avec et sans suppression des coûts de 2^e ligne)

Analyse critique SEESP

Sources clairement présentées.

Choix de retenir les données poolées de paclitaxel et nab paclitaxel acceptable. Une analyse de sensibilité retenant uniquement les données paclitaxel aurait permis de mesurer l'incertitude associée à la différence sur les valeurs centrales vs nab-paclitaxel.

Méthode de comparaison indirecte conforme. Résultats présentant une incertitude (cf. intervalles de confiance larges), ce qui confirme l'interprétation exploratoire des analyses en sous-population.

Place dans la stratégie de pembrolizumab en association ou en monothérapie chez les patients PD-L1≥50% indéterminée sur le critère d'efficacité.

Evaluation déposée par l'industriel

Construction des courbes de survie

Courbes de survie SSP et SG 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 paramétriques selon étude visuelle, critères statistiques AIC et BIC, plausibilité clinique (DSU 14 NICE).
- Hypothèse d'équivalence entre la SG et la SSP après 4 ans (courbes qui se croisent).

	Traitement	Courbes KM	Modèle paramétrique
SSP	pembro_asso	S0 à S26	Log-normale après S26
	Chimio	S0 à S26	Log-normale après S26
SG	pembro_asso	S0 à S19	Exponentielle après S19
	Chimio	S0 à S19	Exponentielle après S19

Analyses de sensibilité : modèle en 1morceau, choix du modèle paramétrique.

Analyse critique SEESP

Modélisation par morceau justifiée (courbes de risques cumulés et test de Chow).

Non modélisation d'un changement de rupture autour de la semaine 57, eu égard aux faibles effectifs après ce point de rupture.

Méthode de sélection des modèles paramétriques conforme aux recommandations. Hypothèse de non proportionnalité acceptable au regard des courbes des risques log-cumulés.

Le croisement des courbes de SSP et de SG à 4 ans suggère une extrapolation inadaptee. La calibration de la SSP sur la SG est arbitraire et aucune analyse de sensibilité ne teste l'impact de cette approche.

Estimation des événements intercurrents

Durées de traitement : durées de traitement observées dans l'essai KN407 extrapolées pour pembro_asso selon une distribution Gamma généralisée.

Fréquences d'EI : la fréquence par type d'EI est estimée par le pourcentage de patients ayant eu cet EI dans KN407. Durée de 41,4 jours (moyenne observée dans KN 407).

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 KN407 (avec correction sur les patients recevant un anti-PDL1 après pembro_asso).
- Durée de traitement en 2^e ligne fondée sur l'essai KNG021.

Analyse de sensibilité : distribution et durée des traitements de 2^e ligne, pondération des fréquences des EI.

Durée de traitement : conforme

Fréquence d'EI : conforme

Distribution et durée des traitements de 2^e ligne : données observées dans l'essai KN407 à confirmer en condition réelle (l'essai autorisait pembro_mono après pembro-asso).

Mesure et valorisation de l'utilité

Scores associés aux états de santé SSP (exclusion des données recueillies au cours d'un EI) et post progression estimés par EQ-5D-3L (essai KN407) et matrice de pondération française. Les scores d'utilité sont indépendants du traitement reçu et du type histologique.

La désutilité associée à la survenue d'un EI correspond à la différence entre l'utilité moyenne SSP sans EI et l'utilité moyenne SSP avec EI.

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

Conforme

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Mesure et valorisation des coûts	
<u>Coûts des traitements de 1^{re} ligne</u> - Coûts d'acquisition : hypothèse d'absence de perte de reliquat, taux d'observance et durée de traitements issus de KN407. - Coûts d'administration pour les séances : ENCC₂₀₁₆ 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. - 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. <u>Coûts des traitements de 2^e ligne :</u> - Coûts des traitements : coût moyen selon la 1^e ligne tenant compte de la distribution des traitements reçus, du pourcentage de patients traités en 2^e ligne (données KN407) et de la durée des traitements de 2^e ligne (KN21G). - Coûts des soins palliatifs : issu de la littérature (Chouaid et al. 2004). <i>Analyse de sensibilité : prix de pembrolizumab, taux d'observance de 100%.</i>	Méthode adaptée. Taux d'observance observé dans l'essai supérieur sous chimio (impact favorable à pembro_asso) : à confirmer en condition réelle d'utilisation. Valorisation des coûts de soins palliatifs selon une publication ancienne, alors qu'un GHM est disponible.
Validation	
<i>Validation interne</i> : Vérification des données, des formules, tests extrêmes de cohérence et mise en perspective des données d'entrées avec les données simulées. <i>Validation externe</i> : Mise en perspective des données l'essai KN 407 et des données de survie modélisées avec les données observées disponibles. <i>Validation croisée</i> : Par rapport à une analyse médico-économique américaine, évaluant l'efficience de pembro_asso chez les patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde	Validation conforme.
Analyse de l'incertitude	
Des analyses de sensibilité sur les principaux choix structurants, sources de données et hypothèses de modélisation ont été effectuées. Analyses de sensibilité paramétrique : analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité).	Méthodes conformes.

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 à une chimiothérapie à base de sel de platine + paclitaxel dans la prise en charge, en 1^{re} ligne, des patients adultes atteints de CBNPC métastatique de type épidermoïde, quel que soit le niveau d'expression du biomarqueur PD-L1.

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 les analyses de sensibilité.

Tableau 1. Choix structurants

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée (AVG)	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	-
Horizon temporel	Durée déterminée (10 ans)	5 ans et 20 ans
Actualisation	4%	0% et 2%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique de type épidermoïde, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique. <u>Sous-populations d'analyse</u> : par niveau d'expression du PD-L1 (analyses exploratoires)	
Comparateurs	Sels de platine en association au paclitaxel, comparateur supposé représentatif des chimiothérapies à base de sels de platine associées à un autre agent (paclitaxel, gemcitabine, docétaxel, vinorelbine) <u>Sous-populations PD-L1≥50%</u> : prise en compte de pembrolizumab en monothérapie	

Analyse HAS

Type d'analyse

Le choix d'une analyse 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.

La population d'analyse n'est pas homogène sur les comparateurs puisque la sous-population TPS $\geq$ 50% dispose d'une option supplémentaire (pembrolizumab en monothérapie). L'interprétation du résultat sur la population d'analyse est limitée, puisque seules les options éligibles sur l'ensemble de cette population peuvent être incluses dans les calculs (exclusion de pembrolizumab en monothérapie).

Dans cette pathologie, des sous-populations d'analyse sont identifiées considérant la différence de prise en charge (et donc de comparateurs) en fonction du score TPS. Suite à l'échange technique et à la demande de la HAS, l'industriel présente deux analyses exploratoires sur ces sous-populations. Considérant les limites de ces analyses, leur interprétation à titre exploratoire est justifiée (cf. section 5.3.4).

Comparateurs

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

Le regroupement des doublets de chimiothérapies à base de sels de platine en un comparateur unique est acceptable, considérant les recommandations françaises et internationales, les études référencées par l'industriel dans le cadre d'une revue systématique de littérature et les travaux des agences d'évaluation.

L'exclusion du pemetrexed en association à des sels de platine et, le cas échéant, à bevacizumab est justifiée par l'absence d'AMM dans l'indication et de données cliniques spécifiques aux CBNPC épidermoïdes. L'enquête de pratique montre toutefois que l'association est prescrite chez 6,90% des patients n'exprimant pas le PD-L1 (TPS<1%).

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-407 (KN407) incluant au total 559 patients, à l'exclusion du poids et de la surface corporelle qui sont issus de la sous-population française de l'essai.

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 épidermoïde de stade IV, confirmé par histologie ou cytologie ;
- au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1 ;
- l'absence de traitement systémique préalable pour le CBNPC métastatique ;
- du tissu tumoral disponible pour déterminer le niveau d'expression tumorale de PD-L1 avant randomisation ;
- une espérance de vie d'au moins 3 mois ;
- un statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1.

Les caractéristiques des patients de l'essai KN407 (N=559 patients) ont été comparées à celles des patients français de l'essai (n=56) et à celles de 2 études observationnelles françaises : cohorte PREDICT et étude EPISQUAMAB (Tableau 2). L'industriel conclut que la représentativité des patients de l'étude KN407 et la transposabilité des résultats de l'essai à la pratique française semble assurée.

La cohorte PREDICT est une étude prospective, nationale, multicentrique (19 centres) qui inclut des patients traités pour la première fois par chimiothérapie pour un CBNPC de stade avancé (IIIB/IV). L'inclusion des patients s'est faite de janvier 2013 à janvier 2014, et les patients ont été suivis jusqu'à leur décès. La base de données a été clôturée en mars 2015. Au total, 295 patients ont été inclus dont 51 patients avec un CBNPC épidermoïde (Cadranel et al. 2012). L'industriel note que l'étude PREDICT a été réalisée en phase d'implémentation du test PD-L1, ainsi que plusieurs limites méthodologiques (faible effectif, taux élevé d'échantillons non conformes). Ceci peut expliquer la répartition des scores PD-L1 différente de l'essai. Il présente 2 études plus récentes, avec une répartition plus conforme aux observations de l'essai.

L'étude EPISQUAMAB est une étude observationnelle française, multicentrique (40 centres) incluant des patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde ayant progressé après une 1^{re} ligne de chimiothérapie. Au total, de juillet 2016 à juillet 2017, 317 patients ont été inclus (Vergnenègre, Basse et Le Graff 2018).

Tableau 2. Caractéristiques des patients

Source	KEYNOTE-407	KEYNOTE-407, données françaises	PREDICT Sous-population épidermoïde	EPISQUAMAB	Evan 2018, données anglaises*	EXPRESS study, données internationales*
	N=559	N=56	N=51	N=317		N=2368
Genre (% hommes)	455 (81,4)	47 (83,9)	40 (78,4)	255 (80,4)	-	-
Age, en années						
Médian (min-max)	65 (29-88)	64 (47-83)	67 (45-85)	68 (32-89)	-	-
Moyen (± ET)	64,9 ± 8,7	65,1 ± 6,7	66,7 ± 9,2	-	-	-
≥ 65 ans, n (%)	305 (54,6)	27 (48,2)	-	-	-	-
Origine caucasienne (%)	430 (76,9)	-	-	-	-	-
Statut tabagique, n (%)						

Source	KEYNOTE-407	KEYNOTE-407, données françaises	PREDICT Sous-population épidermoïde	EPISQUAM AB	Evan 2018, données anglaises*	EXPRESS study, données internationales*
	N=559	N=56	N=51	N=317		N=2368
Ancien/courant	518 (92,6)	55 (98,2)	50 (98,0)	298 (94,0)	-	-
Jamais	41 (7,3)	1 (1,8)	1 (2,0)	11 (3,5)	-	-
Inconnu	-	-	-	8 (2,5)	-	-
Score ECOG, n (%)						
0	163 (29,2)	13 (23,2)	7 (13,7)	94 (29,6)	-	-
1	396 (70,8)	43 (76,8)	33 (64,7)	166 (52,4)	-	-
2	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (21,6)	46 (14,5)	-	-
Présence de métastases cérébrales (%)						
	44 (7,9)	7 (12,5)	5 (9,8)	25 (8,3)		
Statut PD-L1, n (%)						
<1% et non déterminé	206 (36,8%)	17 (30,3%)	32 (62,7%)	-	-	-
<1%	194 (34,7%)	16 (28,6%)	18 (35,2%)		985 (43,4)	1136 (48)
Non déterminé	12 (2,1%)	1 (1,8%)	14 (27,4%)		-	-
1-49%	207 (37,0%)	23 (41,1%)	14 (37,8)	-	691 (30,4)	1232 (52)
≥50%	146 (26,1%)	16 (28,6%)	5 (13,5)	-	596 (26,2)	530 (22)

*Ces études n'étant pas spécifiques à la population épidermoïde, les caractéristiques des patients à l'exception du statut PD-L1, n'étaient pas exprimées précisément dans la population épidermoïde

L'industriel note que les patients français inclus dans l'essai KN407 avaient un état de santé plus dégradé que ceux de la population totale (ECOG 1 et métastases cérébrales), ce qui pourrait indiquer que les investigateurs français auraient privilégié des patients ayant un plus fort besoin médical tout en respectant les critères d'inclusion. Aucune donnée en vie réelle ne permet de savoir si cette observation sera transposée en condition réelle d'utilisation.

Analyse HAS

Sur la base des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée semble acceptable, à l'exception de la proportion anormalement élevée dans l'essai de patients n'ayant jamais fumé (7,3% vs 2 à 4% en vie réelle).

Les patients inclus dans l'essai KN407 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score ECOG ≤ 1 et pronostic vital supérieur à 3 mois). Or, les données en vie réelle indiquent une proportion de 15% à 20% de patients avec un ECOG 2.

Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients ayant un état de santé dégradé.

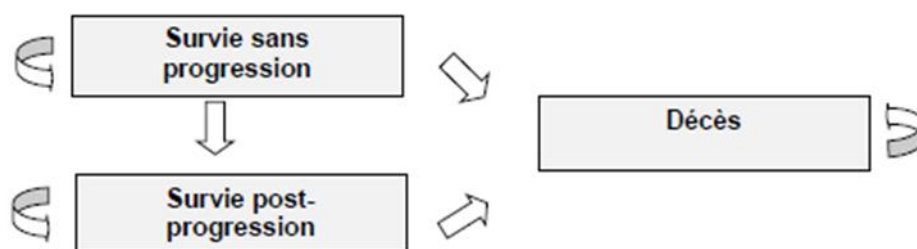
Compte tenu du mode d'action des immunothérapies, il est possible que les patients ayant un état de santé dégradé ne reçoivent pas pembrolizumab en 1^{re} ligne ou que l'efficacité de pembrolizumab observée dans les essais ne soit pas transposable chez ces patients. Ces points devront être confirmés 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 événements indésirables de grade 3 ou 4 survenant à une fréquence supérieure ou égale à 1% dans l'essai KN407 (pour au moins un des comparateurs) sont pris en compte dans le modèle (via un impact sur la qualité de vie et sur le coût de prise en charge).

Les symptômes cliniques du CBNPC épidermoïde (dyspnée, pyrexie, douleur au dos, toux et hémoptysie) ont été retirés de la liste des événements indésirables sur avis d'expert. Ceci afin d'éviter un double comptage de l'impact de ces événements sur la qualité de vie et le coût de prise en charge dans l'état survie sans progression.

Les EI sont intégrés dans le modèle en appliquant un coût total moyen à tous les patients à l'entrée du modèle et en tenant compte de la différence entre l'utilité associée à l'état survie sans progression avec ou sans EI de grade 3 ou 4.

Arrêt de traitement

Les arrêts de traitement pris en compte sont les arrêts prévus au protocole de l'essai KN407 : progression documentée de la maladie (cf. critères RECIST 1.1), apparition d'un événement indésirable non acceptable, apparition d'une maladie sous-jacente empêchant l'administration de doses ultérieures de traitement, décision de l'investigateur, retrait du consentement du patient, grossesse, non-observance du traitement ou pour des raisons administratives ou liées aux procédures de l'étude.

Une durée maximale de traitement est prévue, conformément à l'essai KN407, de 4 cycles pour les chimiothérapies et de 2 ans (ou 35 cycles) pour le pembrolizumab.

Traitement post-progression

L'impact des traitements de 2^e ligne est pris en compte :

- sur les coûts : estimation des coûts de traitements inhérents, appliqués en un coût unique lors de l'arrêt du traitement de L1 ;
- sur les durées de SPP et SG : au travers des données d'efficacité observées dans l'essai KN407¹.
- Aucun effet indésirable n'a été pris en compte pour les traitements de 2^e ligne.

¹ Les patients des 2 groupes ayant progressé pouvaient recevoir comme traitement de 2^e ligne, un traitement par pembrolizumab en monothérapie dans le cadre de la phase de switch-over ou un autre traitement au choix de l'investigateur.

- Les patients initialement randomisés dans le groupe pembrolizumab en association pour lesquels un bénéfice clinique était attendu malgré la progression radiologique pouvaient recevoir du pembrolizumab en monothérapie jusqu'à l'atteinte d'un total de 35 cycles de traitement par pembrolizumab,

- Les patients initialement randomisés dans le groupe contrôle pouvaient recevoir un traitement par pembrolizumab en monothérapie (jusqu'à 35 cycles au total). Le traitement par pembrolizumab en monothérapie devait être initié au plus tôt 21 jours après l'arrêt du traitement.

Analyse de la HAS

La structure du modèle est cohérente avec la pathologie. Elle est cependant peu adaptée à la modélisation de séquences de traitement.

Arrêts de traitement

Les essais menés par MSD ont appliqué une durée maximale de traitement de 35 cycles. A ce jour, la durée maximale de traitement par pembrolizumab n'est mentionnée dans le RCP que dans le cadre de la description des essais (section 5.1). Le RCP précise dans la posologie que « les patients doivent être traités par KEYTRUDA® jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. ».

L'impact de cette hypothèse sur le RDCR est modéré (+5,27%).

Traitement de 2^e ligne

La prise en compte des traitements de 2^e ligne est conforme à l'évaluation de l'efficience de pembrolizumab en association dans la stratégie thérapeutique du CBNPC épidermoïde et cohérente avec les données cliniques disponibles.

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 cycles 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

Les données de survie observées dans l'essai KN407 (courbes de Kaplan-Meier) sont utilisées jusqu'à 26 semaines pour la SSP et 19 semaines pour la SG, puis les données observées après ces délais sont extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique.

L'effet du traitement est supposé maintenu après l'arrêt de traitement. L'industriel cite 2 essais, réalisés dans le mélanome (KN006) et dans le CBNPC (KN010), qui présentent respectivement un taux de SSP de 86% à 20 mois après arrêt et un taux de SG de 99% à 3 ans, chez les patients ayant complété les 2 années de traitement.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de simulation est acceptable

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 KN407 est conforme méthodologiquement.

L'hypothèse sous-jacente d'une rémanence de l'effet traitement après l'arrêt du traitement est acceptable, cependant elle reste incertaine. Aucun argument clinique, fondé sur le mécanisme d'action des immunothérapies, n'est avancé et le recul sur ces traitements est à ce jour insuffisant pour réduire l'incertitude. L'analyse de sensibilité montre qu'une réduction de cet effet de 20% augmente le RDCR de +6,5%, et qu'une réduction de 50% augmente le RDCR de 18,2%.

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

Les proportions de patients dans chacun des 3 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.

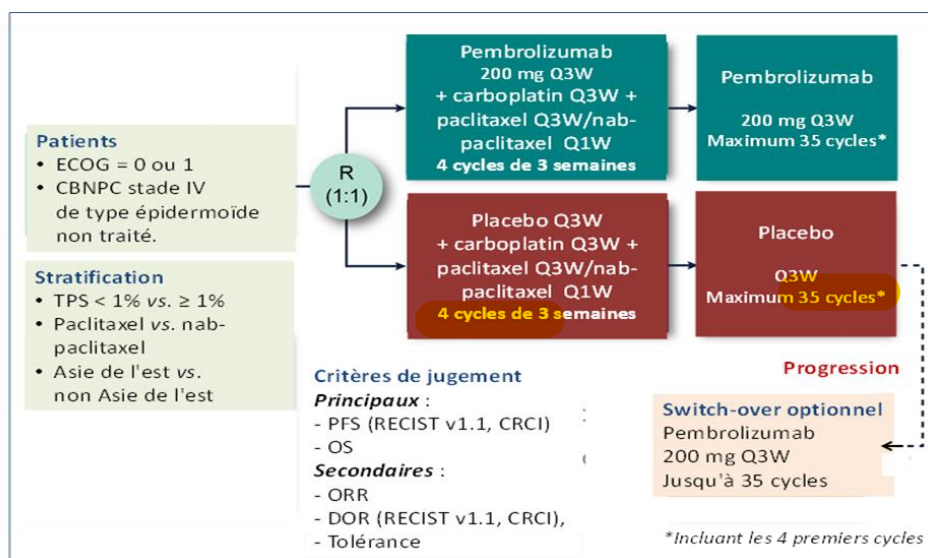
- La proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSP).
- La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe 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 KN407

Etude de phase III, multicentrique (17 pays et 125 centres, dont 10 centres en France), randomisée en double aveugle, contrôlée (cf. schéma d'étude ci-dessous).

Figure 2. Schéma d'étude de KN 407



Au total, 559 patients sélectionnés ont été randomisés (selon un ratio 1:1) incluant 278 patients dans le groupe pembrolizumab en association et 281 patients dans le groupe carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel. Le 1^{er} patient a été recruté le 19 août 2016 et la date du gel de la base était le 3 mai 2018. Le switch-over vers pembrolizumab en monothérapie était possible après progression dans le bras chimiothérapies : 56,3% des patients ayant arrêté la chimiothérapie en raison d'une progression de la maladie ont été concernés (n=67 sur 119).

Résultats

Au 3 avril 2018 (2^e analyse intermédiaire), avec un suivi médian de 8,3 mois [min-max 0,4 ; 18,9] sous pembrolizumab en association et 7,4 mois [min-max 0,1 ; 19,1] sous chimiothérapie. La SG et la SSP étaient co-critères principaux.

- La SG : réduction statistiquement significative du risque de décès de 36% (HR=0,64, IC_{95%} [0,49 ; 0,85]) en faveur de pembrolizumab en association. Les médianes de SG étaient de 15,9 mois dans le bras pembrolizumab en association et de 11,3 mois dans le bras carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel.
- La SSP : réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 44% (HR=0,56 ; IC_{95%} [0,45 ; 0,70]) en faveur de pembrolizumab en association. Les médianes de SSP étaient de 6,4 mois dans le bras pembrolizumab en association et de 4,8 mois dans le bras carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel.

Des différences sont observées sur les durées médianes de SG et de SSP entre paclitaxel et nab-paclitaxel.

Tableau 3. Résultats de paclitaxel et nab-paclitaxel dans l'essai KN407 et dans l'étude de Socinski²

Références	Résultats sur la SSP		Résultats sur le SG	
	Médiane	HR	Médiane	HR
KN407 (Paz-Ares et al. 2018)¹ Carboplatine + paclitaxel Carboplatine + nab-paclitaxel	4,4 mois 5,9 mois		10,3 mois 12,6 mois	
KN407 (Rapport MSD. 2019) Paclitaxel Nab-paclitaxel		0,52 (0.40 ; 0.68) 0,65 (0.45 ; 0.94)		0,67 (0.48 ; 0,93) 0,59 (0.36 ; 0.98)
Socinski et al. 2012 Carboplatine + paclitaxel Carboplatine + nab-paclitaxel	5,8 mois 6,3 mois		10,7 mois 9,5 mois	

Les analyses en sous-population (TPS≥50% et TPS<50%) sont fondées sur des résultats de SG et de SSP à caractère exploratoire. Le niveau d'expression du PD-L1 (TPS≥50%) n'étant pas un critère de stratification de l'essai KN407, la comparabilité initiale entre les bras ne peut être assurée.

- PD-L1<50% - SG : HR=0.57 [IC_{95%} 0.36 ; 0.90] et SSP : HR=0.56 [IC_{95%} 0.39 ; 0.80]
- PD-L1≥50% - SG : HR=0.64 [IC_{95%} 0.37 ; 1.10] et SSP : HR=0.37 [IC_{95%} 0.24 ; 0.58]

COMPARAISON INDIRECTE SUR DONNEES INDIVIDUELLES (pembrolizumab en association versus pembrolizumab en monothérapie chez les patients exprimant fortement PD-L1).

Une comparaison indirecte des 2 essais pivots ayant soutenu les autorisations de mise sur le marché (KN407 et KN024) ne peut être réalisée, en raison des effectifs insuffisants dans les 2 bras de l'essai KN024. La méthode statistique des scores de propension ne peut pas être appliquée.

Les données de pembrolizumab en monothérapie sont issues d'une étude de phase III comparative (KN042) chez des patients atteints de CBNPC métastatique, exprimant le PD-L1 (TPS ≥ 1%), actuellement en cours d'évaluation par l'EMA. Cet essai est stratifié selon le type histologique (épidermoïde et non épidermoïde) et selon le statut PD-L1 (TPS≥50% et 1-49%).

Après sélection des patients avec un CBNPC épidermoïde et un score élevé de PD-L1 (≥ 50%) dans les 2 essais, la comparaison indirecte est ancrée sur leurs groupes contrôles, sous

² Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2055-62.

l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité entre nab-paclitaxel et paclitaxel afin de conserver le maximum de patients issus de l'essai KN407.

L'ajustement des populations dans les 4 bras de traitement a été réalisé par la méthode de pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (IPTW), avec calcul des scores de propension par une régression logistique multinomiale. Les covariables prises en compte sont : score ECOG (0 contre 1), statut tabagique (jamais vs antérieur / actuel), âge, sexe et taille de la tumeur initiale.

La méthode de Bucher a été appliquée pour estimer les effets traitements relatifs.

Résultats

Au total, 137 patients ont été sélectionnés dans l'étude KN407 (69 dans le bras pembrolizumab + chimiothérapie ; 68 dans le bras de chimiothérapie) et 181 dans l'étude KN042 (89 sujets dans le bras pembrolizumab + chimiothérapie ; 92 dans le bras de chimiothérapie)

Les résultats sans ajustement sur le switch-over sont :

- SG: HR=0,97 (IC_{95%} 0,50, 1,89).
- SSP: HR=0,58 (IC_{95%} 0,33 ; 1,01).

Selon l'industriel, l'incertitude autour de ces résultats est trop importante pour estimer avec confiance le HR de pembrolizumab en association *versus* pembrolizumab en monothérapie et pour hiérarchiser ces 2 traitements en 1^{re} ligne du CBNPC épidermoïde métastatique et exprimant fortement le PD-L1≥50%.

Analyse de la HAS

Les sources sont clairement présentées.

Essai KN407

L'essai autorisait, au choix du médecin, en association à la chimiothérapie à base de carboplatine : le paclitaxel (n=336) ou le nab-paclitaxel (n=223). Le nab paclitaxel n'est pas disponible en France.

L'analyse en sous-groupe réalisée sur ces 2 traitements ne montre pas de résultat significativement différent sur la SG, la SSP et le taux de réponse objective. Cependant, les valeurs centrales présentent des différences, qualifiées de mineures par l'industriel.

En valeurs centrales, l'effet traitement de paclitaxel dans l'essai KN407 est moins important sur la SG (HR=0,67 vs HR=0,59) et plus important sur la SSP (HR=0,52 vs HR=0,65). Considérant les données, l'hypothèse d'équivalence entre les 2 molécules est acceptable en analyse de référence. Une analyse de sensibilité aurait pu être réalisée pour estimer l'impact sur le RDCR des différences observées en valeur centrale.

Analyse de comparaison indirecte sur données individuelles

La méthodologie utilisée pour comparer pembrolizumab en association et pembrolizumab en monothérapie chez les patients exprimant fortement le PD-L1 est conforme aux standards méthodologiques.

Les résultats comparant pembrolizumab en association à pembrolizumab en monothérapie ne peuvent être interprétés qu'à titre exploratoire. A ce jour, l'efficacité comparative de ces 2 options chez les patients exprimant fortement PD-L1 n'est pas connue avec un degré d'incertitude acceptable.

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

Les données de l'essai KN407 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 morceaux et pour identifier la date de rupture de tendance dans les séries de données de survie en retenant la date du plus grand pic sur le graphique du test de Chow. Pour justifier cette méthode, l'industriel référence 3 publications³. L'analyse de la représentation graphique du risque cumulé d'évènement sert à corroborer les conclusions issues du test de Chow.

- Pour la SG : le point de rupture est fixé à 19 semaines pour les 2 groupes.
 - o Le nombre de patients à risques était de 233 pour pembrolizumab + chimiothérapie (83,8%) et 224 pour la chimiothérapie seule (79,7%) ;
 - o Le nombre de points de données disponibles était de 54 pour pembrolizumab + chimiothérapie (68,3%) et 68 pour la chimiothérapie seule (64,2%).
- Pour la SSP : le point de rupture est fixé à 26 semaines pour les 2 groupes.
 - o Le nombre de patients à risques était de 136 pour pembrolizumab + chimiothérapie (48,9%) et 89 (31,6%) ;
 - o Le nombre de points de données disponibles était de 38 pour pembrolizumab + chimiothérapie (36,5%) et 34 pour la chimiothérapie seule (28,3%).

La 1^{re} partie des courbes de survie SSP et SG est modélisée directement à partir des courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai KN407. La 2^e partie est dérivée de l'ajustement des données disponibles après le point de rupture par une fonction paramétrique.

Choix des fonctions paramétriques d'ajustement des données observées

Visuellement, les courbes des risques log-cumulés divergent au cours du temps, suggérant que l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas respectée. Les modèles paramétriques sont établis séparément pour chacun des groupes de traitement.

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.

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

Les modèles retenus pour modéliser la SSP et la SG sous chacun des bras de traitement conduisent à un résultat aberrant à moyen terme, puisque la SSP devient supérieure à la SG après 4 ans. Par hypothèse, la SSP est fixée comme équivalente à la SG après 4 ans. Selon un expert, ce croisement des courbes de SG et de SSP est cliniquement plausible et pourrait traduire le fait, qu'après un certain temps, les patients qui n'ont pas progressés (cf. les patients longs répondeurs) décèdent de comorbidités et non de l'évolution de la maladie. Selon l'expert, le croisement des courbes serait attendu à partir de 6 ou 7 ans, plutôt qu'à partir de 4 ans comme observé dans le modèle.

³ Huang M, Lou Y, Pellissier J et al. Cost Effectiveness of Pembrolizumab vs. Standard-of-Care Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic NSCLC that Expresses High Levels of PD-L1 in the United States. *PharmacoEconomics*. 2017

Insinga RP, Vaness DJ, Feliciano JL et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *Journal of Medical Economics*. 2018

Insinga RP, Vaness DJ, Feliciano JL et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Current Medical Research and Opinion*. 2019

Dans les analyses en sous-groupe en fonction du statut PD-L1, le même temps de découpage et les mêmes distributions ont été considérés.

Tableau 4. Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN407

	Traitement	Courbes KM	Modèle paramétrique	Justification	Analyse de sensibilité
SSP	Pembrolizumab en association	S0 à S26	Log-normale après S26	AIC/BIC : Gamma Gé, Log-normale Plausibilité à 10 ans : Gamma Gé : 20% (surestimation) Log-normale : 6%	Gamma Gé Weibull (1% à 10 ans)
	Sel de platine + paclitaxel	S0 à S26	Log-normale après S26	AIC/BIC : Gamma Gé et Log-normale Plausibilité à 10 ans : Gamma Gé : 6% (surestimation) Log-normale : 2%	Gamma Gé Weibull (0% à 10 ans)
SG	Pembrolizumab en association	S0 à S19	Exponentielle après S19	AIC/BIC : Exponentielle, Gompertz Plausibilité : Gompertz : incohérence clinique (avis d'expert) et croisement des SG avec chimio	Weibull Log-logistique Gompertz
	Sel de platine + paclitaxel	S0 à S19	Exponentielle après S19	AIC/BIC : Exponentielle, Weibull et Gompertz Plausibilité à 2 ans : Exponentielle : 20,3% Gompertz : 22,7% (surestimation) Gompertz : croisement non crédible des courbes SG	Weibull Gompertz Données SEER

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.

Les courbes de risques cumulés sur la SG indiquent un autre changement de rupture autour de la semaine 57, confirmé par le test de Chow. La modélisation des courbes de survie ne prend pas en compte ce changement dans la mesure où les effectifs ne permettraient de modélisation robuste après ce point de rupture. A ce jour, il n'existe aucun argument clinique permettant de discuter cette observation.

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.

Avant les dates de rupture, ce sont les données de KM qui sont utilisées, donc l'hypothèse de proportionnalité des risques ne devrait être étudiée qu'après les dates de rupture. L'hypothèse de non proportionnalité est acceptable au regard des courbes des risques log-cumulés.

L'ajustement par morceau implique de sélectionner les fonctions d'ajustement sur les données disponibles après le changement de tendance. Pour la SG, il reste 80% à 84% des patients à risque. Pour la SSP, la proportion est d'environ 50% dans le bras pembrolizumab et 30% dans le bras chimiothérapie. En l'absence de règles claires sur le nombre de sujets minimal nécessaire, il n'est possible de juger de la robustesse de l'extrapolation.

Le croisement des courbes de SSP et de SG dans les deux bras, justifié par l'industriel par l'existence de longs répondeurs aux traitements, n'en reste pas moins non cohérent à moyen terme. Les 2 fonctions à privilégier pour la SSP selon les critères statistiques d'ajustement conduisent à des taux de SSP à 10 ans élevés (respectivement 2% et 6%) compte tenu des données disponibles à 24 mois dans la pathologie. Les taux de SG sous chimiothérapie à partir de la fonction exponentielle sont de 20,3% à 24 mois alors que les données disponibles citées par l'industriel sont comprises entre 13% et 17%, avec une source à 20%.

La méthode de calibration appliquée est arbitraire, en ajustant la SSP à la SG à partir de 4 ans. Cette hypothèse implique que les patients toujours en vie à 4 ans ont un risque nul de voir leur CBNPC progresser, jusqu'à leur décès. Le taux de longs répondeurs est alors de 12% sous pembrolizumab à 4 ans. A ce jour, le recul ne permet pas de valider un tel taux de long répondeur sous immunothérapie. Par ailleurs, selon les dires de l'expert, la simulation de patients longs répondeurs dès la 4^e année intervient trop tôt (4 ans vs 6 ou 7 ans). Il n'est pas possible d'estimer le sens de l'incertitude générée par la disparition anticipée de l'état post-progression (favorable ou défavorable au pembrolizumab), ni de la quantifier.

Si des distributions paramétriques alternatives ont été testées en analyse de sensibilité, aucune hypothèse alternative n'a été testée en analyse de sensibilité (p.ex. un taux de survie sans progression par rapport à la survie globale différent de 100% pour maintenir un taux de patients avec progression).

► Données introduites dans le modèle

Figure 3. Courbes de SSP modélisées à partir de l'essai KN407

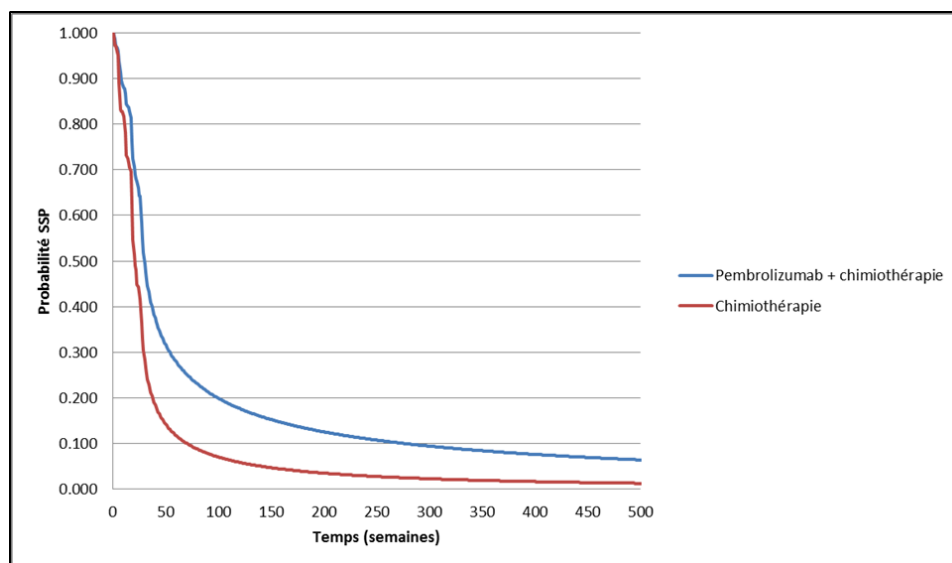
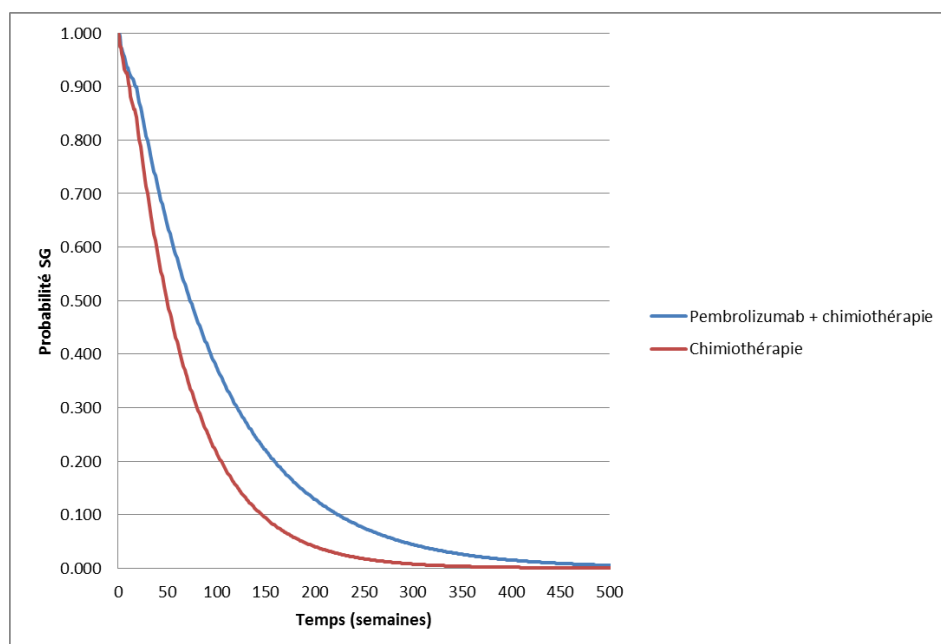


Figure 4. Courbes de SG modélisées à partir de l'essai KN407



5.3.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents

► Estimation des durées de 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, 2 distributions minimisent respectivement le critère AIC (gamme généralisée) et BIC (exponentielle). La distribution exponentielle est jugée peu cré-

dible d'après l'expert clinicien du comité scientifique, dans la mesure où elle implique un risque instantané d'arrêt de traitement constant dans le temps ou un risque instantané d'arrêt de traitement plus important au début du traitement et qui diminue avec le temps est attendu. La fonction gamma-généralisée est retenue en analyse de référence, tout en considérant une durée de traitement maximale de 35 cycles en continu ou 24 mois.

Pour le bras chimiothérapie, les données de la courbe de Kaplan-Meier sont utilisées directement sans recours à une extrapolation (maximum de 4 cycles de traitement).

Les données de Kaplan-Meier issues des essais KN024 et KN042 ont été utilisées de manière poolée pour estimer la durée de traitement du sous-groupe PD-L1 $\geq 50\%$, sans extrapolation paramétrique.

► Estimation des fréquences d'événements indésirables

Seuls les événements indésirables (EI) reportés dans le bras comparateur de l'essai KN407 (paclitaxel ou nab-paclitaxel) ont été considérés pour la stratégie chimiothérapie seule. Les EI associés à pembrolizumab en monothérapie sont issus de l'essai KN024.

L'analyse des données de l'essai KN407 montre :

- Une fréquence des EI, en général et de grade ≥ 3 en particulier, comparable entre les 2 bras de l'étude (respectivement, 98,2% vs. 97,9% et 69,8% vs. 68,2%),
- Des EI, liés au traitement, plus fréquents sous pembrolizumab en association que sous chimiothérapie seule (95,3% vs. 88,9%). Les EI de grades ≥ 3 liés au traitement restent comparables entre les 2 bras de l'étude (54,7% vs. 55,0%),
- Les taux d'EI graves ont été comparables entre les 2 groupes de traitement (40,6% vs. 38,2%).

La fréquence prise en compte dans le modèle est ajustée sur la récurrence des EI.

Les fréquences totales d'EI de grade 3 et 4 reportées à plus de 1% par les patients sont de 154,71% pour pembrolizumab en association et de 168,05% pour la chimiothérapie seule, ce qui est inférieur à la somme des fréquences de tous les EI de grade 3-4 reportés dans l'essai (201,83% pour pembrolizumab en association et 209,12% pour la chimiothérapie seule).

Aucune pondération n'est appliquée pour redresser les fréquences simulées sur les fréquences observées, dans la mesure où il est vraisemblable, selon l'industriel, que les EI non comptabilisés (<1% de patients pour les 2 comparateurs) ne soient pas de même type en termes de coûts et de désutilité que les EI comptabilisés.

La durée moyenne des EI est estimée à partir de ce qui a été observé dans KN407 : 41,4 jours avec un IC_{95%} [40,76-41,98].

Tableau 5. Fréquences des EI de grades 3 ou 4

Groupe	Pembrolizumab + chimiothérapie				Chimiothérapie seule		
EI	Fréquence	Nbre moyen d'épisodes	Fréquence récurrence		Fréquence	Nbre moyen d'épisodes	Fréquence récurrence
Neutropénie	22,66%	1,63	36,94%		24,64%	1,7	41,89%
Anémie	15,47%	1,12	17,32%		20,36%	1,11	22,60%
Thrombocytopénie	6,83%	1,11	7,59%		6,43%	1,17	7,52%
Pneumonie	6,47%	1,06	6,86%		6,07%	1,12	6,80%
Diminution des neutrophiles	6,12%	1,47	8,99%		8,57%	1,79	15,34%
Neutropénie fébrile	5,40%	1	5,40%		3,93%	1,18	4,64%
Leucopénie	4,68%	1,62	7,58%		4,29%	1,5	6,43%
Diminution des leucocytes	4,32%	1,42	6,13%		3,93%	1,45	5,70%

Diarrhées	3,96%	1	3,96%		2,14%	1	2,14%
Hyponatrémie	3,60%	1,1	3,96%		1,79%	1	1,79%
Fatigue	3,24%	1,11	3,59%		3,93%	1	3,93%
Pneumopathie	2,52%	1	2,52%		0,36%	1	0,36%
Colite	2,16%	1	2,16%		0,71%	1	0,71%
Asthénie	2,16%	1	2,16%		3,57%	1,1	3,93%
Diminution de l'appétit	2,16%	1	2,16%		1,79%	1	1,79%
Hépatite auto-immune	1,80%	1,2	2,16%		0,00%	NA	0,00%
Infection pulmonaire	1,80%	1	1,80%		1,07%	1	1,07%
Diminution des plaquettes	1,80%	1,4	2,52%		2,50%	1,71	4,28%
Hyperkaliémie	1,80%	1	1,80%		1,43%	1	1,43%
Hypertension	1,80%	1	1,80%		1,79%	1	1,79%
Hypotension	1,80%	1	1,80%		1,79%	1	1,79%
Sepsis	1,44%	1	1,44%		1,07%	1	1,07%
Arthralgie	1,44%	1	1,44%		0,71%	1	0,71%
Syncope	1,44%	1	1,44%		1,07%	1	1,07%
Epanchement pleural	1,44%	1	1,44%		1,07%	1,33	1,43%
Nausées	1,08%	1	1,08%		1,43%	1	1,43%
Réaction liée à la perfusion	1,08%	1	1,08%		0,36%	1	0,36%
Augmentation des gamma-glutamyl-transferase	1,08%	1	1,08%		1,43%	1	1,43%
Hypokaliémie	1,08%	1	1,08%		0,36%	1	0,36%
Neuropathie périphérique	1,08%	1	1,08%		0,71%	1	0,71%
Insuffisance rénale aiguë	1,08%	1,33	1,44%		1,79%	1	1,79%
Embolie pulmonaire	1,08%	1	1,08%		1,43%	1	1,43%
Hémorragie pulmonaire	1,08%	1	1,08%		0,36%	1	0,36%
Insuffisance respiratoire	1,08%	1	1,08%		0,00%	NA	0,00%
Constipation	0,72%	1	0,72%		1,07%	1	1,07%
Augmentation des aspartate aminotransferase	0,72%	1,5	1,08%		1,07%	1	1,07%
Diminution des lymphocytes	0,72%	1	0,72%		1,07%	1	1,07%
Hypercalcémie	0,72%	1	0,72%		1,79%	1	1,79%
Hypophosphatémie	0,72%	1	0,72%		1,07%	2	2,14%
Hypomagnésémie	0,36%	1	0,36%		1,43%	1	1,43%
Alopécie	0,36%	1	0,36%		1,07%	1	1,07%
Fibrillation atriale	0,00%	NA	0,00%		0,71%	1,5	1,07%
Hypoalbuminémie	0,00%	NA	0,00%		0,71%	1,5	1,07%
Fréquence totale (EI >1%)	-	-	154,71%		-	-	168,05%
Fréquence totale (EI >0%)	-	-	201,83%		-	-	209,12%

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

Dans l'essai KN407, les patients ayant arrêté le traitement de l'étude ont pu recevoir des traitements 2^e ligne et plus (27,4% pour le groupe pembrolizumab en association et 51,9% pour la chimiothérapie seule). Concernant pembrolizumab en monothérapie, les taux de patients recevant une 2^e ligne de traitement proviennent de l'essai KN024.

Compte-tenu du recours à des traitements expérimentaux ou bien à des traitements non disponibles en France, la distribution des traitements de 2^e ligne est estimée après exclusion des régimes thérapeutiques non disponibles en France et/ou ayant été utilisés par moins de 5% des patients dans chaque groupe. Dans le bras pembrolizumab en association, les proportions sont re-

calculées en excluant également les patients qui ont reçu du pembrolizumab ou nivolumab en monothérapie (pratique non recommandée, observée pour 9,3% (n=4) des patients dans l'essai).

Tableau 6. Traitements de 2^e ligne considérés

Régimes de 2 ^e ligne	1L : Pembrolizumab	1L : Chimiothérapie
% de patients recevant une 2 ^e ligne de traitement	27,4%	51,9%
Nivolumab	0,0%	8,4%
Pembrolizumab	0,0%	62,9%
Patients n'ayant reçu qu'une chimiothérapie		
Carboplatine + gemcitabine	11,5%	1,2%
Cisplatine + gemcitabine	15,4%	3,5%
Docetaxel	26,9%	4,7%
Gemcitabine	34,6%	7,0%
Vinorelbine	11,5%	1,2%
Carboplatine + gemcitabine	0,0%	1,4%
Cisplatine + gemcitabine	0,0%	1,4%
Docetaxel	0,0%	2,8%
Gemcitabine	0,0%	2,8%
Nivolumab	0,0%	1,0%
Pembrolizumab	0,0%	10,1%
Vinorelbine	0,0%	2,8%

En raison de la durée de suivi, l'essai KN407 ne permet pas d'estimer la durée de traitement de 2^e ligne (données censurées à droite). Les durées de traitement en 2^e ligne ont été estimées à partir de l'essai KN021G⁴.

Tableau 7. Durée des traitements de 2^e ligne (jours)

	1L : Pembrolizumab + chimiothérapie	1L : Chimiothérapie
Durées moyennes de SPP simulées pour chacune des interventions	29,26 semaines (204,82 jours)	30,56 semaines (213,92 jours)
Durées moyennes de traitement de 2^e ligne dans l'essai KN021G (durée médiane de suivi 18,7 mois)		
Patients n'ayant reçu qu'un anti PD-L1	NA	185
Patients n'ayant reçu qu'une chimiothérapie	146	72
Durées moyennes observées dans l'essai KN407 (durée médiane de suivi 7.8 mois)		
Patients n'ayant reçu qu'un anti PD-L1	NA	75
Patients n'ayant reçu qu'une chimiothérapie	90	59

⁴ 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.

Analyse HAS

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

Evénements indésirables

L'affirmation selon laquelle les EI peu fréquents (<1%) auraient un coût et une désutilité unitaires différents des EI ayant une fréquence $\geq 1\%$ ne repose sur aucun argument. Cependant, l'analyse de sensibilité présentée confirme que l'impact de cette hypothèse est faible (+0,59%).

Considérant les données apportées par l'industriel lors de l'échange technique, retenir les événements indésirables reportés dans le bras comparateur de l'essai KN407 pour la stratégie chimiothérapie seule est acceptable.

Traitement de 2^e ligne

Le choix d'appliquer la proportion et la distribution observées dans l'essai KN407 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 KN407 n'est pas négligeable (9,3%, n=4). Si ces pratiques non recommandées devaient être observées en conditions réelles d'utilisation, l'impact sur le RDCR serait une augmentation de +2,29%.

Les données disponibles pour estimer les durées de traitement post-progression sont peu nombreuses, ce qui justifie le recours à des données observées chez des patients non épidermoïdes. En retenant les données de l'essai KN021G, la durée de traitement proportionnellement au temps passé dans l'état post-progression est plus importante après une chimiothérapie qu'après pembrolizumab en association. Cette relation s'inverserait, si on retenait les données de l'essai KN407, avec une augmentation du RDCR de 22%. L'incertitude sur cette variable est donc importante et des données en condition réelle d'utilisation sont nécessaires pour estimer la durée de traitement post-progression.

Enfin, la comparaison des essais KN189 (patients non épidermoïdes) et KN407 (patients épidermoïdes) indique une proportion plus importante de patients ayant reçus un traitement de 2^e ligne après pembrolizumab dans l'essai KN407. L'industriel ne dispose pas de données pouvant expliquer cette différence.

5.4 Mesure et valorisation des états de santé*Sources de données*

Les scores d'utilité appliqués sont issus des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai clinique KN407, valorisés par l'algorithme français.

Le questionnaire EQ-5D a été administré aux cycles 1 à 7 puis tous les 3 cycles (toutes les 9 semaines) sous traitement jusqu'à un maximum de 48 semaines. Le questionnaire EQ-5D a également été administré lors d'une visite d'arrêt de traitement et d'une visite de suivi de sécurité 30 jours après l'arrêt du traitement.

Il n'était pas prévu au protocole d'administrer le questionnaire EQ-5D au moment d'un événement indésirable. Néanmoins, si la date d'achèvement d'un questionnaire EQ-5D se situait entre la date de début et la date de fin de tout effet indésirable de grade 3+, celui-ci était considéré comme un questionnaire collecté « au cours un événement indésirable » de grade 3 ou 4.

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

Les scores d'utilité sont supposés indépendants du traitement reçu.

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.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées selon d'autres méthodes : estimation de l'utilité en fonction du délai avant décès ; estimation de l'utilité dérivée de l'échelle EORTC QLQ-C30.

Tableau 8. Scores d'utilité et de désutilités dans le modèle

	n [†]	m [‡]	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance 95%
Pembrolizumab + Chimiothérapie					
Pré-progression	258	1403	0,75	0,007	(0.736, 0.765)
Avec événements indésirables (Grade >= 3)	109	363	0,661	0,016	(0.631, 0.692)
Sans événements indésirables (Grade >= 3)	228	1040	0,781	0,008	(0.765, 0.797)
Post-progression	83	163	0,63	0,029	(0.572, 0.688)
Chimiothérapie					
Pré progression	257	1174	0,73	0,008	(0.714, 0.746)
Avec événements indésirables (Grade >= 3)	122	377	0,679	0,015	(0.650, 0.708)
Sans événements indésirables (Grade >= 3)	212	797	0,754	0,01	(0.735, 0.773)
Post-progression	109	191	0,607	0,025	(0.558, 0.656)
Pembrolizumab + chimiothérapie/chimiothérapie (bras poolé)					
Pré-progression	515	2577	0,741	0,005	(0.730, 0.752)
Avec événements indésirables (Grade >= 3)	231	740	0,67	0,011	(0.649, 0.692)
Sans événements indésirables (Grade >= 3)	440	1837	0,769	0,006	(0.757, 0.782)
Post-progression	192	354	0,618	0,019	(0.580, 0.655)

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

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

Les conséquences des EI sur la qualité de vie sont modélisées en appliquant une désutilité moyenne à la proportion de patients ayant au moins un EI de grade 3 ou 4 quelle que soit sa nature. La désutilité 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).

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 EI, 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.

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 et d'administration par voie IV y compris le transport, les coûts de soins de support, de prise en charge des événements indésirables, de traitement 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 applicable à décembre 2018)⁵.

Tableau 9. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Acquisition des traitements (hors GHS)			
Pembrolizumab	200 mg /3 semaines	1 341,91€/ 50mg 2 683,81€/100 mg	JO 04/12/2017
Administration			
Administration IV	en HDJ	495,68 €	ENCC MCO ₂₀₁₆ (GHM28Z07Z) PMSI ₂₀₁₇
Transport	A chaque IV : 2 trajets (A/R)	104 € par A/R	Cours des comptes, 2016
Soins de support (chimiothérapies)			
EPO	1 injection/3 semaines 20% des patients	694,03€TTC/injection + 7€ acte infirmier	Fréquence : avis experts AMELI JO 06/03/2008 JO 13/12/2017
Ondansétron	1 comprimé 8mg	11,46€/2 comprimés	
Aprépitant	2 gélules de 80mg	40,90€/2 gélules	
Prédnisolone	80 mg avant administration	Inclus GHS	

⁵ http://france-inflation.com/calculateur_inflation.php

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Evénements Indésirables			
Augmentation des gamma-glutamyltransferase		255,22 €	Campone 2014 (Campone 2014)
Alopécie		156,86 €	(Vouk K 2016)
Anémie		5 878,54 €	
Anorexie		4 444,68 €	
Arthralgie		879,89 €	
Asthénie		598,89 €	
Augmentation des transaminases		3 577,00 €	
Colites		3 533,05 €	
Complications pulmonaires		5 905,59 €	
Déséquilibre électrolytique		3 832,15 €	
Diarrhée		2 942,34 €	
Evénement thromboembolique	Fréquences varient selon le traitement reçu. CF. Tableau 5 Pour les EI chroniques, le coût est hebdomadaire.	3 396,98 €	Chouaid et al. 2017
Hémorragie grave		3 837,00 €	
Infections		3 559,63 €	
Insuffisance rénale aigue		6 962,18 €	
Nausée		2 097,14 €	
Neuropathie		264,70 €	
Neutropénie fébrile		842,13 €	
Thrombocytopénie		212,13 €	
Troubles hématologiques		95,05€	
Vomissement		2 150,29 €	
Constipation		89,12 €	
Epanchement pleural		5 676,76 €	
Réaction allergique (+hypotension et hypertension)		9 063,68 €	
Syncope		3 989,25 €	
Traitements de 2 ^e ligne (y compris administration)			
2L après chimio	51,9% des patients	25 045 €	KN407
2L après pembro + chimio	27,4% des patients	2 502€	
EPO- Aranesp (si docétaxel)	1 inj. /3 sem sur 9 semaines 50% des patients	694,71€ +7€	JO 20/12/2017 AMELI
G-CSF- Neulasta (si docétaxel)	1 inj./4 sem sur 9 semaines 50% des patients	978,39€ +7€	JO 20/12/2017 AMELI
Soins palliatifs	Une fois, appliqué à chaque patient décédé	5 209€	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 pembrolizumab a été estimé en utilisant :

- la posologie décrite dans le RCP (200mg toutes les 3 semaines) ;
- sans perte de reliquat ;
- jusqu'à 24 mois soit l'administration de 35 cycles au maximum ou jusqu'à la survenue d'un des critères d'arrêt du traitement ;

- un taux d'observance de 93,5%⁶ pour pembrolizumab en association et 98,8% pour chimiothérapie (données KN407).

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.

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 2016. 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 495,68 € TTC.
- A chaque administration est appliqué le coût d'un aller-retour estimé à partir des coûts de transports publiés par la commission des comptes de la Sécurité sociale (Cour des comptes 2015). Le coût de 51 € rapporté pour 2016 a été actualisé pour 2018. Par conséquent un coût par trajet de 52 € a été considéré. Ce coût est comptabilisé deux fois à chaque administration (aller-retour), soit 104€.

Coût des soins de supports

Le coût moyen des traitements de support d'une chimiothérapie appliqué par cycle est estimé à 186,84 €. Ce coût comprend :

- de l'EPO et le coût de son injection à domicile pour 20% des patients, selon avis d'experts (coût estimé à 140,21€);
- des antiémétiques administrés les jours suivants la chimiothérapie (phase retardée), en se fondant sur les recommandations AFSOS 2017 (AFSOS 2017) (coût estimé à 46,63€).

Coût des événements indésirables

Parmi les EI identifiés, certains EI ont fait l'objet de regroupements en raison d'une prise en charge similaire (avis d'expert).

Les coûts associés aux EIs sont issus de la littérature, principalement de la publication de Chouaid et al. (Chouaid C 2017). Lorsqu'aucun coût n'était reporté dans la littérature, le coût d'hospitalisation associé à l'EI est considéré.

Le coût moyen d'un effet indésirable est estimé par sa fréquence d'apparition multiplié par son coût unitaire. Le coût total moyen, tout EI confondu, est estimé à 3 491 € pour pembrolizumab en association et 3 381 € pour la chimiothérapie. Il est appliqué en une fois à l'entrée dans le modèle.

► Coûts des traitements ultérieurs

Les coûts des traitements de 2^e ligne sont appliqués en une fois au 1^{er} cycle après l'arrêt du traitement initial.

Tableau 10. Coûts des traitements de 2^e ligne considérés

Régimes de 2 ^e ligne et plus	1L : Pembrolizumab + chimiothérapie	1L : Chimiothérapie seule
Coûts totaux	2 585 €	25 124 €
Acquisition	271 €	21 793 €
Administration	2 314 €	3 332 €

⁶ L'observance dans l'essai clinique KN407 est exprimée sous la forme d'un pourcentage, calculé par le ratio du nombre d'administrations effectives sur le nombre d'administrations qu'un sujet doit recevoir entre la date de la 1^{re} dose et la date de la dernière dose, selon le rythme d'administration d'un cycle de 21 jours $\pm$ 3 jours.

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 C 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 11 récapitule les coûts appliqués par poste de coût selon le traitement reçu.

Tableau 11. Coût par état de santé, traitement et événements indésirables – analyse de référence

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie seule
Coûts en survie sans progression (par cycle de traitement)		
Coût d'acquisition (prix PPTTC)	5 368 €	0 €
Coût d'administration (HDJ + transports)	599 €	
Coût traitements de support médicamenteux : acquisition (prix PPTTC)	188 €	
Coûts des événements indésirables* (attribués au 1^{er} cycle)		
Coût total dû aux événements indésirables	3 491 €	3 381 €
Coûts en survie post-progression		
Coût de traitement de 2 ^e ligne	2 585€	25 124 €
Coût de fin de vie	4 915 €	5 047 €

Analyse HAS

La méthode d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées est claire et conforme aux recommandations.

Concernant les coûts d'acquisition et d'administration, la différence entre les taux d'observance issus de l'essai KN407 pour pembrolizumab et pour la chimiothérapie n'est pas discutée par l'industriel. Or, cette différence a un impact important sur l'estimation des coûts et du RDCR, favorable à pembrolizumab. Le RDCR sous une hypothèse d'observance parfaite, donc sans différence entre les deux options thérapeutiques, augmente de 10%.

Concernant les événements indésirables, il n'est pas considéré que l'insuffisance rénale aiguë puisse se transformer en insuffisance rénale chronique. Le coût de l'hypertension a été fixé par hypothèse sur dire d'un expert. L'impact attendu de ces choix est considéré comme marginal.

Les coûts de transports n'ont pas été appliqués en cas d'EI impliquant une hospitalisation. Le choix retenu n'a pas été justifié.

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 Vérification technique et Validation interne du modèle

La vérification technique du modèle repose sur plusieurs tests vérifiant la concordance entre les données d'entrées dans le modèle et les données des sources mentionnées, ainsi que les formules.

- Les mêmes coûts et les mêmes effets des traitements pour les 2 comparateurs donnent des résultats identiques.
- Le nombre de patients simulés est le même pendant toute la période considérée.
- En mettant tous les coûts à 0, le coût total est 0 pour chacun des cycles.
- 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.

Les données simulées par le modèle sont cohérentes avec les données à 6 mois et 12 mois observées dans l'essai.

Tableau 12. HR de l'essai KN407 et HR ponctuels des extrapolations de la SSP et SG à 5 et 10 ans

	KEYNOTE-407	HR ponctuel 5 ans	HR ponctuel 10 ans
Survie sans progression	0,56	0,64	0,64
Survie globale	0,64	0,64	0,64

5.6.2 Validation externe

► Validation des sorties du modèle en terme de survie

Pour pembrolizumab en association avec carboplatine + paclitaxel

Pour pembrolizumab, des données de survie à long-terme sont disponibles dans les essais cliniques développés dans le mélanome avancé (KN006) et dans le CBNPC (KN001, KN024). Bien que ces données ne soient pas comparables avec l'indication concernée par la demande, elles suggèrent, selon l'industriel, un effet prolongé de pembrolizumab sur le long terme.

Tableau 13. Validité externe de la SG extrapolée sous pembrolizumab + chimiothérapie.

Références	Modèle	KN001 CBNPC avancé naïfs de traitement ou pré-traités	KN006 Mélanome avancé et naïfs de traitement par ipilimumab	KN024 CBNPC métastatique, (TPS≥50%)
24 mois	36%	-	55%	51,5%
36 mois	21%	26,4% [IC _{95%} 14.3 - 40.1]		
48 mois	12%	-	-	-

Pour la chimiothérapie seule

Selon l'industriel, les taux de SSP simulés dans le modèle sont cohérents avec la plupart des taux reportés dans la littérature. Concernant la SG, les simulations semblent conservatrices, avec des taux simulés jusqu'à 24 mois supérieurs à la plupart des estimations reportées dans la littérature.

Tableau 14. Validité externe des extrapolations du groupe chimiothérapie seule

Références	Modèle	Socinski et al. 2012 ^{Erreur ! Signet non défini.}	Hoang et al. 2013 ^{Erreur ! Signet non défini.}	Kelly et al. 2013 ^{Erreur ! Signet non défini.}	Thatcher et al. 2015 ^{Erreur ! Signet non défini.}	Govindan, 2017 ^{Erreur ! Signet non défini.}
Survie sans progression						
6 mois	41,6%	48%	25%	35%	41,6%	45%
12 mois	13,6%	18%	10%	10%	12%	14%
18 mois	9,0%	12%	7%	5%	7%	10%
24 mois	6,8%	9%	2%	4%	4%	9%
Survie globale						
6 mois	74,9%	75%	70%	70%	72%	90%
12 mois	48,5%	40%	32%	37%	43%	53%
18 mois	31,4%	24%	23%	25%	25%	27%
24 mois	20,3%	13%	15%	15%	17%	20%

Les taux de survie simulés ont été comparés aux données de la base américaine « Surveillance, Epidemiology and End Results » (SEER) de 1992 à 2014 (méthode de Kaplan-Meier).

La distribution paramétrique exponentielle prévoit un risque de mortalité annuel constant de 58,1% au fil du temps, ce qui est quasi-similaire au risque de mortalité observé dans la base de données SEER la 2^e année (54,3%), mais systématiquement plus élevé que les risques observés les années suivantes. Les risques de mortalité au sein de la base de données SEER diminuent progressivement jusqu'à la 10^e année environ, puis se stabilise ensuite à environ 10% de risque par an.

Tableau 15. Survie globale simulée du groupe chimiothérapie seule versus données de la base SEER

Année	Risque de mortalité annuel		% de patients en vie au début de l'année	
	Modèle	SEER	Modèle	SEER
2	58.1%	54.3%	48.5%	48.3%
3	58.1%	41.2%	20.3%	22.1%
4	58.1%	22.5%	8.5%	13.0%
5	58.1%	21.9%	3.6%	10.1%
6	58.1%	19.7%	1.5%	7.9%
7	58.1%	16.4%	0.6%	6.3%
8	58.1%	16.0%	0.3%	5.3%
9	58.1%	12.9%	0.1%	4.4%
10	58.1%	11.9%	0.0%	3.9%
11	58.1%	16.9%	0.0%	3.4%
12	58.1%	8.0%	0.0%	2.8%
13	58.1%	9.9%	0.0%	2.6%

De manière générale, pour pembrolizumab, les données de survie à long-terme publiées dans d'autres indications suggèrent une estimation conservatrice de la survie globale dans le modèle, également suggérée par l'expert clinicien du comité scientifique. Concernant la survie sous chimiothérapie seule, les projections semblent cohérentes par rapport aux données disponibles dans la littérature.

5.6.1 Validation croisée

L'industriel compare son évaluation avec une analyse médico-économique américaine⁷, évaluant l'efficience de pembrolizumab en association au carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel chez les patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.

Les différences méthodologiques sont :

- le choix d'un horizon temporel de 20 ans (vs 10 ans)
- l'utilisation du risque de mortalité annuel observé dans la base de données SEER pour extrapoler la survie globale du groupe chimiothérapie à partir de l'année 1 ;
- l'application du risque relatif *versus* la chimiothérapie seule pour extrapoler la survie globale du groupe pembrolizumab + chimiothérapie (vs distribution paramétrique)
- le prix de pembrolizumab à 4 649,64 \$ (4 109,84 € vs 2 683,81 €).

L'association de pembrolizumab à la chimiothérapie doublait l'espérance de vie des patients, avec une durée de vie moyenne de 3,40 ans *versus* 1,76 ans avec la chimiothérapie seule, soit un bénéfice de 1,64 année de vie (dont 1,38 année de vie gagnée en parfaite santé).

Le surcoût associé à la prise en charge avec pembrolizumab en association était de 119,451 \$ (105 583 €) au tarif pour pembrolizumab aux Etats-Unis (4 649,64\$, soit 4 109,84€ le flacon de 100 mg).

Au total, le RDCR de pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule était de 72 725 \$ (64 282 €) par année de vie gagnée et 86 293 \$ (76 275 €) par année de vie gagnée en parfaite santé.

Analyse de la HAS

La validation des simulations est particulièrement importante, compte tenu de l'incohérence des extrapolations de la SSP et de la SG à moyen terme et du caractère arbitraire de la méthode de calibration appliquée pour corriger l'extrapolation de la SSP.

La démarche mise en œuvre pour la validité interne et externe du modèle est bien décrite, 2 remarques peuvent être faites :

Premièrement, les données sont discutées en distinguant les bras de traitement. L'analyse de l'efficience étant marginaliste, les écarts entre les mesures de pembrolizumab et chimiothérapie devrait également être discutés.

Deuxièmement, peu de données sont disponibles à moyen terme, en particulier concernant la validation de l'extrapolation des données de SSP, qui repose sur l'hypothèse d'une proportion de patients sans progression sous immunothérapie. Les données à 5 ans de l'essai KN001, de phase 1, ont été présentées au congrès de l'ASCO en 2019. Sur 101 patients naïfs traités par pembrolizumab, 14 ont été traités pendant plus de 2 ans dont 11 sont vivants à 5 ans (soit 10%). Selon les données issues de l'essai KN001, et malgré les limites de cet essai, le modèle ne semble pas sous-estimer la survie à moyen terme sous pembrolizumab.

⁷ Ralph P Insinga, David J Vanness, Josephine L Feliciano, Kristel Vandormael, Sory Traore, Flavia Ejzykowicz & Thomas Burke (2019): Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the 1st-line treatment of squamous NSCLC in the U.S., Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2019.1571297

5.7 Résultats et analyses de sensibilité

5.7.1 Analyse de référence retenue par l'industriel

► Résultat de l'étude d'efficience

Sur la population d'analyse, le RDCR de pembrolizumab en association versus chimiothérapie seule est estimé à 116 606 €/QALY (90 669 €/AVG). Cela représente un gain de 0,46 QALY (5,5 mois) pour un surcoût de 53 082€.

Tableau 16. Résultats sur la population d'analyse et sur les sous-populations

	Coûts totaux	QALYs	AV	RDCR (QALYs)	RDCR (AVG)
Population d'analyse (analyse principale)					
Chimiothérapie seule	36 250 €	0,86	1,26		
Pembrolizumab + chimiothérapie	89 542 €	1,32	1,85	116 606 €	90 669 €
Sous-population Patients TPS<50% (analyse exploratoire)					
Chimiothérapie seule	36 322 €	0,83	1,22		
Pembrolizumab + chimiothérapie	93 884 €	1,32	1,84	119 032 €	91 848 €
Sous-population Patients TPS≥50% (analyse exploratoire)					
Chimiothérapie seule	36 297 €	0,90	1,32		
Pembrolizumab + chimiothérapie	83 622 €	1,33	1,89	108 916 €	82 387 €
Pembrolizumab en monothérapie	100 360 €	1,31	1,85	Dominé (strict)	Dominé (strict)

► Résultats de l'analyse de coûts

Le coût total de prise en charge avec pembrolizumab en association est estimé à [REDACTED] € dont [REDACTED] lié à l'acquisition de pembrolizumab. Le coût total de prise en charge avec la chimiothérapie seule est estimé à 36 250 €, les coûts les plus importants étant liés à la prise en charge post-progression (Tableau 17). Le modèle simule 14,09 cycles sous pembrolizumab en association et 3,47 cycles sous chimiothérapie (non ajustés sur l'observance). Les estimations ajustées de l'observance sont respectivement de 13,17 cycles et 3,43 cycles.

Les analyses exploratoires par sous-population en fonction de l'expression du PD-L1, suggèrent des coûts totaux stables sous chimiothérapie seule et des coûts totaux variables sous pembrolizumab en association en raison de durées de traitement différentes selon le statut PD-L1. La durée de traitement sous pembrolizumab en association est plus courte chez les patients TPS≥50% que chez les patients TPS<50% (12,12 cycles vs 13,9 cycles, ajustés sur l'observance). Chez les patients TPS≥50%, la durée de traitement simulée sous pembrolizumab en monothérapie est plus longue qu'en association (15,00 cycles versus 12,12 cycles, ajustés sur l'observance), ce qui explique un différentiel de coûts totaux important entre les deux options (100 360 € vs 83 622 €, +20%).

Tableau 17. Coût par poste pour chaque intervention comparée

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie seule	Pembrolizumab en monothérapie
Analyse principale			
Coût d'acquisition	[REDACTED]	0 €	
Coût de co-médication	659 €	645 €	
Coût d'administration	7 825 €	2 053 €	

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie seule	Pembrolizumab en monothérapie
Coûts de traitements de deuxième ligne	2 548 €	25 124 €	
Coûts de soins palliatifs	4 915 €	5 047 €	
Coût des effets indésirables	3 491 €	3 381 €	
Coût total (non actualisé)	██████ €	36 411 €	
Coût incrémental (non actualisé)	-	54 095 €	
Coût total (actualisé)	██████ €	36 250 €	
Coût incrémental (actualisé)	-	53 292 €	
Analyses exploratoires (coûts totaux)			
Sous-population Patients TPS<50%	93 884 €	36 322 €	
Sous-population Patients TPS≥50%	83 622 €	36 297 €	100 360 €

► Résultats de santé

Les patients sous pembrolizumab en association restent plus longtemps dans l'état sans progression, et ont une durée de vie plus longue que les patients sous chimiothérapie seule.

La durée de vie moyenne avec pembrolizumab en association est estimée à 1,85 année, dont environ 70% sans avoir progressé. Celle avec la chimiothérapie seule est estimée à 1,26 année dont environ 50% sans avoir progressé. Après la progression, la survie reportée pour pembrolizumab en association est comparable à celle de la chimiothérapie seule.

Le nombre d'année de vie en parfaite santé est prolongé de 0,46 année (6 mois) avec pembrolizumab en association par rapport à la chimiothérapie seule.

Les analyses exploratoires par sous-population en fonction de l'expression du PD-L1 suggèrent un nombre d'années de vie en parfaite santé stable sous pembrolizumab en association (1,33 QALY vs 1,32 QALY). Le nombre d'années de vie en parfaite santé sous chimiothérapie seule est supérieur chez les patients TPS≥50% que chez les patients TPS<50% (0,90 QALY vs 0,83 QALY).

Tableau 18. Résultats en années de vie gagnées et en QALY

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie seule	Pembrolizumab en monothérapie
Analyse principale			
Années de vie	1,85	1,26	
Sans progression (mois)	15,47	8,11	
Avec progression (mois)	6,73	7,03	
Années de vie incrémentales (pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie)	0,59		
Sans progression (mois)	7,35		
Avec progression (mois)	-0,30		
QALY	1,32	0,86	
QALY incrémental (pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie)	0,46		
Analyses exploratoires (coûts totaux)			
Sous-population Patients TPS<50%	1,32	0,83	
Sous-population Patients TPS≥50%	1,33	0,90	1,31

Tableau 19. Pourcentages de patients dans les trois états de santé du modèle.

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie seule
% de patients en survie sans progression		
à 6 mois	61,32%	39,00%
à 1 an	30,57%	13,53%

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie seule
à 2 ans	19,37%	6,76%
à 3 ans	14,84%	4,53%
à 4 ans	11,80%	3,38%
à 5 ans	6,76%	1,48%
à 10 ans	0,41%	0,02%
% de patients en survie post-progression		
à 6 mois	21,64%	35,27%
à 1 an	32,21%	34,53%
à 2 ans	16,60%	13,37%
à 3 ans	5,75%	3,91%
à 4 ans	0,00%	0,15%
à 5 ans	0,00%	0,00%
à 10 ans	0,00%	0,00%
% de patients vivants		
à 6 mois	82,96%	74,27%
à 1 an	62,78%	48,07%
à 2 ans	35,96%	20,13%
à 3 ans	20,60%	8,43%
à 4 ans	11,80%	3,53%
à 5 ans	6,76%	1,48%
à 10 ans	0,41%	0,02%

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.

Tableau 20. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants

			Résultats AR 116 606 €/QALY	
Choix structurant	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR
Durée de simulation	10 ans	5 ans	133 197 €	+14,22%
		20 ans	115 746 €	-0,74%
Actualisation	4%	0%	107 971 €	-7,41%
		2%	112 319 €	-3,68%
Lignes de traitements	L1 + L2	L1 uniquement*	135 006 €	+15,64%

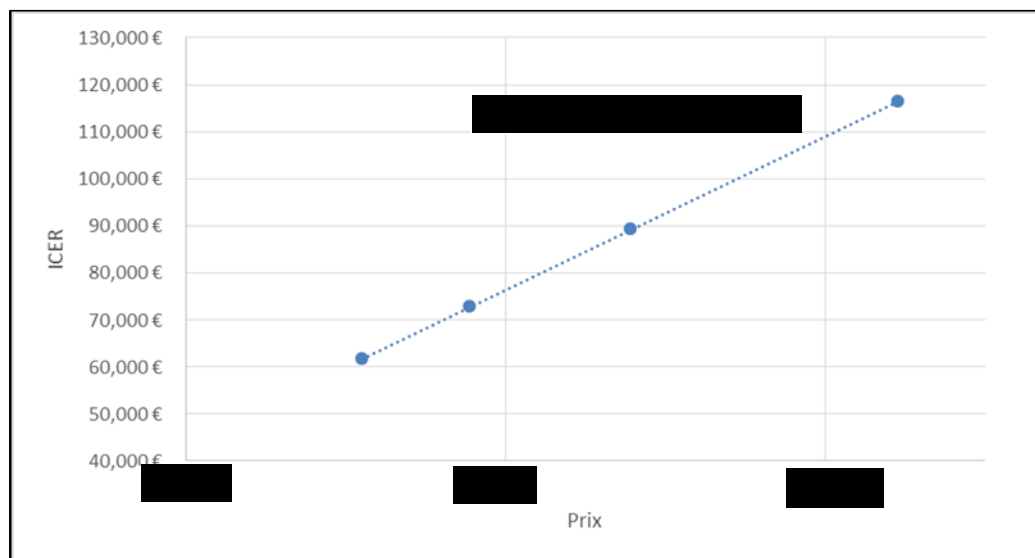
* Les conséquences des 2^e lignes de traitement sont supprimées en corrigeant du switch-over les données d'efficacité de l'essai KN407 et en excluant les coûts de 2^e ligne.

► Incertitude associée aux hypothèses et choix de modélisation

Tableau 21. Impacts des hypothèses et des choix de modélisation

	Hypothèses de modélisation			Référence 116 606 €/QALY	
		Analyse de référence	Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR
Extrapolation	Modélisation	Modèles SG et SPP à 2 morceaux	Modèle SG à 1 morceau (Weibull)	141 093€	+21%
			Modèle SSP à 1 morceau (Log-logistique)	125 603€	+7,72%
	SSP	Log-normale pour les deux traitements	Log-logistique sur les 2 traitements	117 254€	+0,56%
			Weibull sur les 2 traitements	121 226€	+3,96%
	SG	Exponentielle pour les deux traitements	Pembro_asso : Log-logistique	53 835€	-53,83%
			Pembro_asso : Weibull	111 224 €	-4,62%
			Chimio : Weibull	122 864€	+5,37%
			Chimio : données SEER	57 757€	-50,47%
			Weibull sur les 2 traitements	116 906€	+0,26%
			Gompertz sur les 2 traitements	883 532 €	+657,7%
	Effet traitement après 2 ans	Maintien de 100%	Maintien de 80% après 2 ans	124 236€	+6,54%
			Maintien de 50% après 2 ans	137 828€	+18,20%
			Arrêt des effets après 2 ans	168 860€	+44,81
Utilités	Utilité	Scores par état	Délai avant décès	117 260€	+0,56%
			Mapping EORTC	103 525€	-11,22%
Coûts	DdT de Pembro	Durée max 2 ans	Pas de durée max	122 756€	+5,28%
	Prix de pembrolizumab*	2683,81€ PPTTC/100mg	■ %	61 731€	■ %
			■ %	72 706€	■ %
			■ %	89 169€	■ %
	Observance	pembro : 93,5% chimio : 98,8%	100%	128 405€	+10,12%
	Distribution traitements 2 ^e ligne	KN407 sans anti-PD1	KN407	119 272€	+2,29%
	Durée traitement 2 ^e ligne	KN021G	KN407	142 583€	+22,28%
EI	Proportion patients 2 ^e ligne	Pembro : 27,4% Chimio : 51,9%	■ % pour les 2 bras	121 601€	+4,28%
	Seuil d'inclusion	≥1%	Pas de seuil	117 296€	+0,59%

La relation entre le prix et le RDCR, toutes choses égales par ailleurs, peut être exprimée par la relation

Figure 5. Lien entre le prix revendiqué de pembrolizumab et le RDCR (flacon de 50mg*)

► Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

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

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 KN407 avec une loi normale ;
- les utilités : IC de l'essai KN407 avec une loi bêta ;
- les coûts : IC des différentes sources utilisées (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 multivariée.

Lorsque l'incertitude statistique sur la valeur des paramètres du modèle est prise en compte, le RDCR moyen sur l'ensemble des itérations est estimé à 118 692 €/QALY (+1,2%). Pour atteindre un degré de confiance de 80% sur la probabilité que pembrolizumab soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer environ 165 000 €/QALY (+41,5%).

Figure 6. Plan coût-résultat

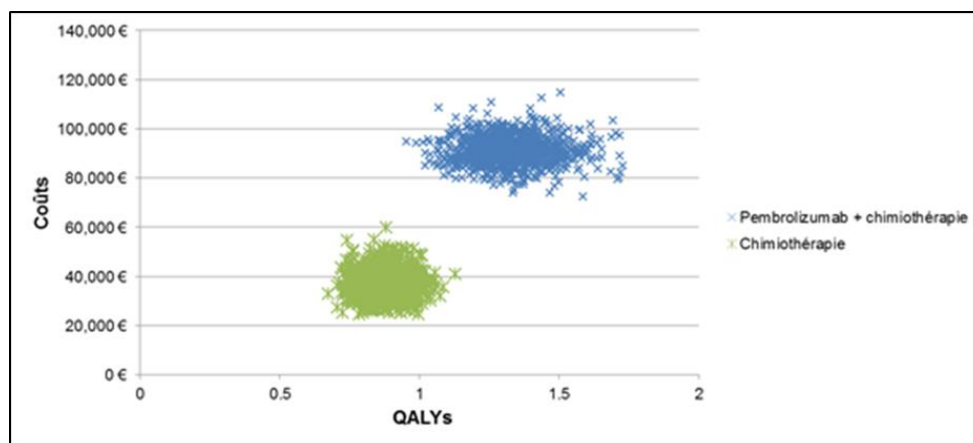
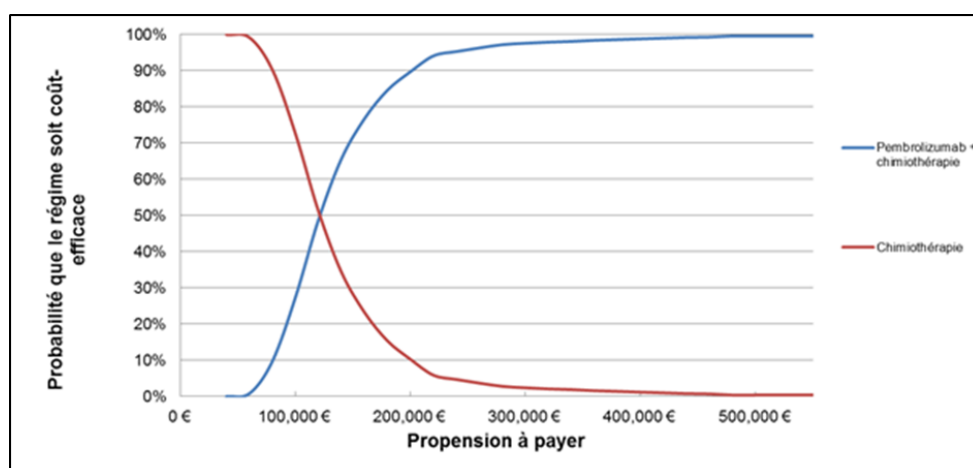


Figure 7. Courbe d'acceptabilité



► 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.

De façon générale, les paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR sont les paramètres associés aux extrapolations de la SG et de la durée de traitement.

Tableau 22. Analyses de sensibilité déterministe

Paramètre	RDCR (€/QALY)		Variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute		
SG Pembro + chimio : KM19 + Exponentiel - Paramètre 1	225 024 €	73 906 €	-37%	+93%
DdT Pembro + chimio : Gamma Généralisé - Paramètre 1	167 601 €	77 007 €	-34%	+44%
SG Chimiothérapie : KM19 + Exponentiel - Paramètre 1	92 926 €	168 605 €	-20%	+45%
DdT Pembro + chimio : Gamma Généralisé - Paramètre 1	83 519 €	150 879 €	-28%	+29%
Cout de traitement de 2L - Chimiothérapie	134 290 €	90 534 €	-22%	+15%
DdT Pembro + chimio : Gamma Généralisé - Paramètre 2	129 558 €	103 628 €	-11%	+11%
SSP Pembro + chimio : KM26 + Log-normale - Paramètre 1	122 951 €	111 362 €	-4%	+5%
Cout d'administration	113 282 €	121 506 €	-3%	+4%
SSP Chimiothérapie : KM26 + Log-normale - Paramètre 1	113 620 €	120 006 €	-3%	+3%
Cout moyen EI par patient - Pembrolizumab + Chimiothérapie	114 148 €	120 228 €	-3%	+2%

Figure 8. Analyse déterministe – Graphique de Tornado

5.8 Discussion et conclusion

5.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

Selon l'industriel, les résultats de l'analyse médico-économique viennent étayer l'amélioration significative attendue sur la durée de vie et la qualité de vie des patients avec l'arrivée du nouveau régime associant pembrolizumab à une chimiothérapie standard utilisée en pratique courante.

Ces gains sont associés à un coût de 116 606 €/QALY gagné versus une chimiothérapie (90 669 €/AVG).

L'ensemble des analyses visant à explorer l'incertitude tendent à garantir un bon niveau de confiance dans les résultats de l'analyse de référence, qui peut ainsi être considérée comme robuste et fiable.

Compte-tenu des limites méthodologiques associées aux analyses en fonction du degré d'expression du PD-L1, l'industriel insiste sur le caractère exploratoire des résultats, sur leur variabilité et sur les limites de leur interprétation.

En conclusion, la prescription de pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et de paclitaxel peut être considérée comme une stratégie efficiente chez les patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde, au tarif revendiqué pour le flacon de 100 mg de pembrolizumab (2683,81€ PPTTC).

5.8.2 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

L'interprétation du résultat est rendue difficile par l'absence d'homogénéité des comparateurs sur la population d'analyse. Dans l'idéal, l'analyse de l'efficience aurait dû être conduite sur les deux sous-populations définies par les patients TPS<50% (comparateur : chimiothérapie) et les patients TPS≥50% (chimiothérapie ou pembrolizumab en monothérapie). Compte tenu des données

disponibles, ces deux analyses ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire et ne peuvent donc pas fonder une analyse de référence.

Dans le cas d'espèce, plusieurs éléments conduisent à considérer que les résultats produits sur la population d'analyse totale sont interprétables :

- les patients TPS<50% représentent plus de 70% (71,8%) de la population d'analyse ;
- l'analyse exploratoire sur les patients TPS<50% suggère un résultat proche de celui de l'ensemble de la population, l'expression du score TPS ne serait donc pas un facteur déterminant des résultats obtenus dans la population de l'indication ;
- l'analyse exploratoire sur les patients TPS≥50% suggère l'hypothèse d'une dominance de pembrolizumab en association sur pembrolizumab en monothérapie (efficacité légèrement supérieure due à l'adjonction de la chimiothérapie et coût inférieur en raison d'une durée de traitement plus courte).

Sous l'hypothèse que pembrolizumab en monothérapie est plus coûteux que pembrolizumab en association, le seul comparateur pertinent pour évaluer l'efficience de pembrolizumab en association sur l'ensemble de la population d'analyse est la chimiothérapie.

Le RDCR de pembrolizumab en association est estimé à 116 606 €/QALY gagné *versus* une chimiothérapie (90 669 €/AVG).

L'analyse exploratoire réalisée sur la sous-population TPS<50% suggère un RDCR légèrement supérieur (118 000 €/QALY, +2%). L'analyse réalisée sur la sous-population TPS≥50% ne peut être interprétée en raison du caractère exploratoire des données et de l'estimation trop incertaine des effets de traitement relatifs.

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

Globalement, l'incertitude associée à l'estimation de la valeur des paramètres dans le modèle est modérée. Pour atteindre un degré de confiance de 80% sur la probabilité que pembrolizumab soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer environ 165 000 €/QALY (+41,5%).

L'extrapolation des durées de survie sans progression et de survie globale génère une incertitude non quantifiable.

En effet, bien que la démarche méthodologique retenue pour extrapoler les données disponibles soit acceptable, elle conduit à des courbes de SSP et de SG incohérentes à moyen terme puisqu'elles se croisent à la 4^e année. Cette incohérence a imposé une hypothèse d'équivalence entre la SSP et la SG qui n'a pas été testée. Considérant les éléments d'information disponibles, il n'est pas possible de quantifier l'incertitude associée aux choix d'extrapolation. Dans le modèle, 12% de patients sous pembrolizumab en association n'ont pas progressé 4 ans après l'initiation du traitement.

Ces simulations sur la SSP devront être corroborées en conditions réelles d'utilisation, ainsi que les taux de survie (21% des patients sont toujours en vie après 3 ans dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 8% dans le groupe chimiothérapie seule).

D'autres données ou hypothèses sont susceptibles de limiter la transposabilité des résultats obtenus et devront être corroborées en conditions réelles d'utilisation. Notamment :

- les données expérimentales, permettant de prendre en compte les traitements de 2^e ligne : les analyses de sensibilité réalisées sur le taux de patients recevant une 2^e ligne, les taux de répartition des traitements disponibles et la durée des traitements de 2^e ligne, présentent toutes des RDCR supérieurs au RDCR estimé (+4,28% à +22,28%) ;
- le taux d'observance dans l'essai, qui montrait une moindre observance sous pembrolizumab en association. L'introduction d'un taux d'observance équivalent pour les chimiothérapies et pour pembrolizumab se traduit également par une augmentation du RDCR (+10%) ;

- L'hypothèse d'un maintien de 100% de l'effet après arrêt du traitement sur toute la durée de simulation : le RDCR augmente de 18% en faisant l'hypothèse d'une perte d'efficacité de 50% après arrêt du traitement.

► **Conclusion**

L'estimation du RDCR de pembrolizumab en association *versus* une chimiothérapie est acceptable méthodologiquement.

Néanmoins, la méthode mise en œuvre pour extrapoler les données de survie montre un résultat incohérent dont la justification reste fragile, et qui a nécessité le recours à une hypothèse de calibration arbitraire et non testée en analyse de sensibilité. L'incertitude associée à l'extrapolation est donc considérée comme importante. L'estimation du RDCR en condition réelle d'utilisation dépend du degré de corroboration des taux de survie globale et de survie sans progression à moyen et long terme.

Par ailleurs, plusieurs données et hypothèses introduites dans le modèle génèrent une incertitude, pouvant potentiellement se traduire par une sous-estimation du RDCR présenté (cf. taux d'observance en 1^{re} ligne, hypothèse d'un maintien de 100% de l'efficacité du traitement après arrêt et données nécessaires à l'estimation des coûts de traitement en 2^e ligne).

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

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer les conséquences financières annuelles sur les coûts de 1 ^{re} ligne, liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de pembrolizumab en association à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel dans le traitement, en 1 ^{re} ligne, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique de type épidermoïde.	Cohérent avec la demande de remboursement, dans la mesure où une analyse incluant les 2 ^{es} lignes est présentée en analyse de sensibilité.
Choix structurants	
Perspective : AMO	Conforme
Horizon temporel : 3 ans (mars 2020 à mars 2023)	Conforme
Population cible 6 949 patients traités en 1 ^{re} ligne, dont 1 960 patients éligibles à pembrolizumab en monothérapie et 4 989 non éligibles (proportion de patients exprimant fortement PDL1 fondée sur la moyenne des observations dans KN024 et KN407). <i>Analyse de sensibilité : 5 559 patients (-20%) et 7 000 patients (+0,73%, borne max selon la CT)</i>	Conforme
Scénarii comparés Scénario SANS pembrolizumab en association. Scénario AVEC pembrolizumab en association Compareurs : - Pembrolizumab en monothérapie pour les patients exprimant fortement le PD-L1 (PD-L1≥50%) - Compareur unique : Sel de platine associé à une autre molécule (paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine ou docétaxel) ; interventions incluses dans le GHS et sans démonstration d'un différentiel d'efficacité. <i>Analyse de sensibilité : les scénarios sont définis sur la 1^{re} et la 2^e ligne de traitement.</i>	Choix de considérer une intervention regroupant plusieurs associations de chimiothérapies : simplification acceptable
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 marché de chaque régime thérapeutique dans chacun des scénarios.	

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	Année 1	Année 2	Année 3
TPS ≥ 50%			
Pembrolizumab monothérapie	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■
TPS < 50% et TPS indéterminé			
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■

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 pembrolizumab en association en gardant la même structure que dans le scénario SANS. Principale hypothèse : substitution entre pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association.

Régimes thérapeutiques	Année 1	Année 2	Année 3
TPS < 50% et TPS indéterminé			
Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatine	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■
TPS ≥ 50%			
Pembrolizumab en association	■	■	■
Pembrolizumab en monothérapie	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■

Analyses de sensibilité : vitesse de pénétration du marché (+ rapide ; + lente), pas de substitution entre pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association ; substitution de ■% en année 3 ; substitution de ■% en année 3.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
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 : $Pdm \times \text{durée du traitement} \times \text{coût unitaire}$. Durées de traitement estimées à partir des analyses en sous-population réalisées dans le modèle de l'efficience selon le score TPS. La durée de traitement tient compte de l'observance pour les traitements sans pembrolizumab (98,8% issu de KN407), pour pembrolizumab en association (93,5% issu de KN407) et pembrolizumab en monothérapie (99% issu de KN024). L'impact attendu de l'introduction de pembrolizumab en L1 sur le coût de 2^e ligne est estimé en analyse complémentaire. <i>Analyse de sensibilité : hypothèse d'observance parfaite pour toutes les options thérapeutiques, prix de pembrolizumab, durées moyennes de traitement, fréquence des EI, inclusion des coûts de 2^e ligne.</i>	Estimation des durées de traitement fondées sur des analyses en sous-groupe, à caractère exploratoire. Plusieurs hypothèses non corroborées par des données en vie réelle et sources d'incertitude : - durées de traitement ; - observance ; - substitution de l'association à la monothérapie.
Analyses de sensibilité <u>Sources d'incertitude explorées</u> : prix (TTC) de pembrolizumab, taille de la population cible, parts de marché de pembro_asso, taux de substitution de pembro_asso vs pembro_mono, durée de traitement par pembrolizumab, observance, coûts de 2^e ligne de traitement, fréquence des EI.	Plusieurs analyses demandées lors de l'échange technique non réalisées : - durée de traitement de pembro_mono ; - combinaisons de 3 hypothèses sur pembro_mono (durée, observance, substitution) ; - taux de passage en 2^e ligne (acceptable).

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

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-résultat dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. 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 les conséquences financières annuelles, estimées sur les coûts de 1^{re} ligne de traitement uniquement, consécutives à l'introduction dans le panier de soins remboursables de pembrolizumab en association à une chimiothérapie seule dans le traitement, en 1^{re} ligne, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique de type épidermoïde.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

Il peut toutefois être noté que la restriction de l'objectif à la mesure des conséquences sur les coûts de 1^{re} ligne limite la portée de l'information disponible pour le décideur.

Une analyse de sensibilité incluant les conséquences sur les coûts de 2^e ligne permet de préciser l'impact budgétaire attendu de manière exploratoire.

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 mars 2020.

Aucune actualisation n'est appliquée.

Analyse HAS

La perspective et l'absence d'actualisation sont conformes aux principes d'une analyse d'impact budgétaire.

Considérant que les durées de traitement en 1^{re} ligne sont toutes inférieures à 12 mois, l'horizon temporel en analyse de référence est de 3 ans et les mesures d'impact budgétaire sont annuelles.

Dans l'analyse de sensibilité incluant les 2^{es} lignes, la méthode par laquelle la population et les coûts sont reportés pour chaque année n'est pas explicitée sachant que la juxtaposition des durées de traitement de 1^{re} ligne et de 2^e ligne est supérieure à 12 mois.

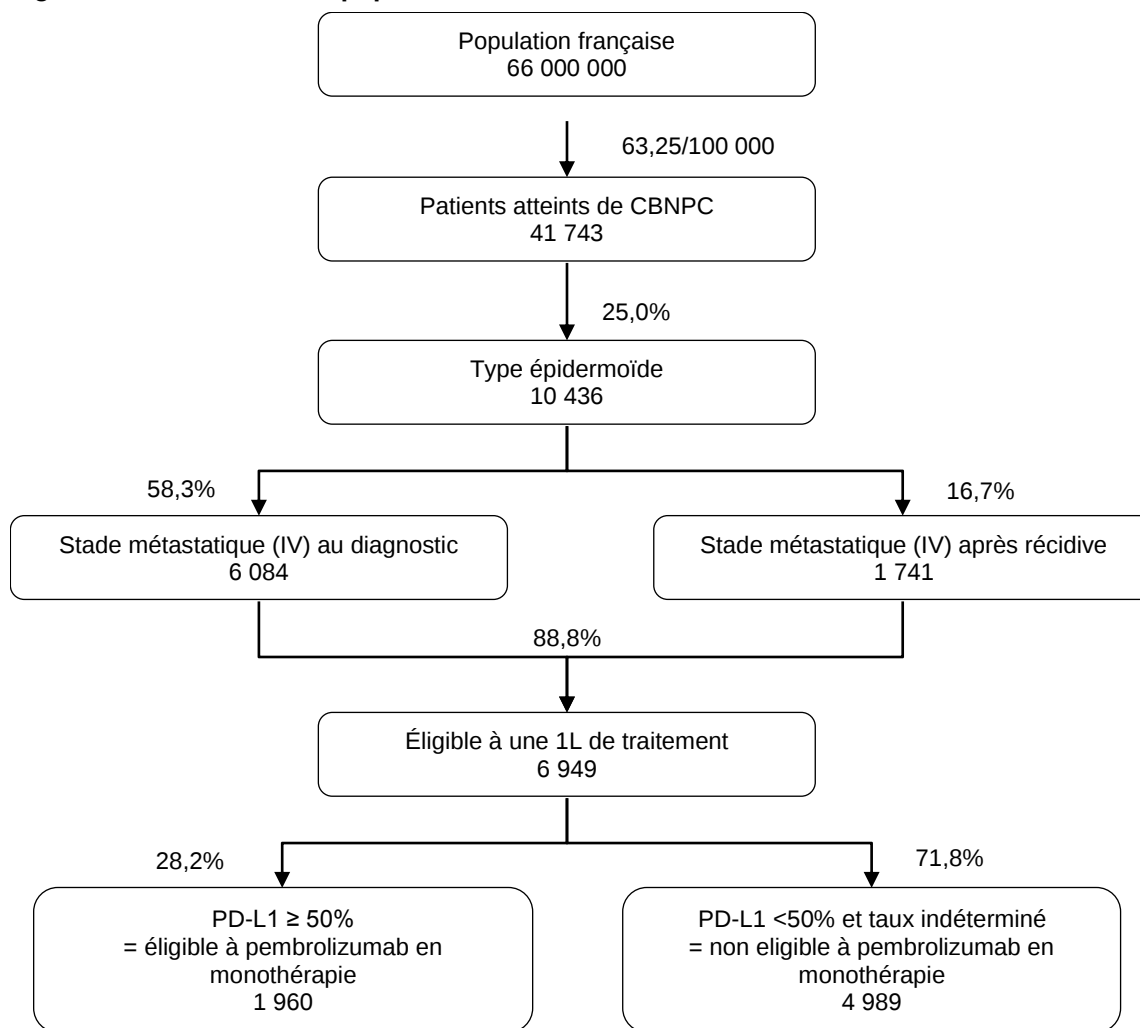
► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse, est composée des patients atteints de CBNPC de stade IV épidermoïdes, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique. Elle distingue les patients éligibles en 1^{re} ligne à pembrolizumab en monothérapie (TPS $\geq$ 50%) et les patients non éligibles (TPS<50% ou indéterminé).

La population cible annuelle est estimée à 6 949 patients traités en 1^{re} ligne, dont 1 960 patients éligibles à pembrolizumab en monothérapie et 4 989 non éligibles (Figure 9). Cela correspond à une proportion de patients TPS $\geq$ 50% représentant 28,2% de la population cible en se fondant sur la moyenne des caractéristiques des patients inclus dans les essais KN024 et KN407.

La population cible est supposée stable sur les 3 années considérées dans l'analyse d'impact budgétaire.

Figure 9. 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 sel de platine et paclitaxel en 1^{re} ligne. Dans ce scénario, les traitements disponibles en 1^{re} ligne sont une bithérapie standard à base de sels de platine (pour tous les patients) et le pembrolizumab en monothérapie (pour les patients exprimant fortement le PD-L1, TPS $\geq$ 50%).

- Scénario AVEC pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine et paclitaxel en 1^{re} ligne. Dans ce scénario, les traitements disponibles en 1^{re} ligne sont une bithérapie standard à base de sels de platine (pour tous les patients), pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine et paclitaxel et pembrolizumab en monothérapie (pour les patients exprimant fortement le PD-L1, TPS≥50%).

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 (référentiel de l'Institut National Du Cancer (INCA 2011), référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes d'avril 2018 (AURA. 2018)

Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse d'impact budgétaire

Les régimes thérapeutiques exclus avaient une fréquence d'utilisation comprise entre 1,3% et 6,90% selon l'expression du statut PDL1 des patients.

Tableau 23. Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse

Régime	Critère d'exclusion principal	Commentaires
Monothérapie de chimiothérapie	Profil patient non pertinent pour l'analyse	Traitement non indiqué ou proposé aux patients de plus de 70 ans et/ou de statut de performance 2 ou pour lesquels une option avec sel de platine n'est pas appropriée.
Sel de platine + étoposide		Régime thérapeutique recommandé aux patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules
Pemetrexed +/- bevacizumab		Recommandé pour les CBNPC non épidermoïde
Nab-paclitaxel	Non disponible	Non pris en charge en France
Nécitumumab		
Nivolumab en monothérapie	Non indiqué en 1 ^{re} ligne	AMM en 2 ^e ligne dans le CBNPC épidermoïde

D'autres spécialités sont en cours de développement en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC, incluant des histologies épidermoïdes, en particulier atezolizumab (TECENTRIQ®) (essai IMPOWER 131) et nivolumab (OPDIVO®) en association à l'ipilimumab (YERVOY®), chez les patients présentant une charge mutationnelle tumorale (TMB) ≥ 10, sur la base des résultats de l'essai CHECKMATE 227. Ces spécialités ne sont pas prises en compte.

Régimes thérapeutiques inclus dans l'analyse d'impact budgétaire

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

Une seule autre alternative est prise en compte : une bithérapie standard à base de sels de platine. Cette intervention recouvre différentes combinaisons entre un sel de platine et une des molécules suivantes : paclitaxel, docétaxel, gemcitabine ou vinorelbine.

Ces bithérapies sont considérées comme une seule et même intervention en l'absence de preuve d'un différentiel de coût ou d'efficacité entre ces dernières. La durée de traitement appliquée dans le modèle d'impact budgétaire se fonde sur l'extrapolation du bras sel de platine + Paclitaxel/nab-paclitaxel de l'essai KN407 réalisée pour le modèle d'efficience.

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.

Dans le modèle, seuls les patients sous traitement génèrent des coûts. Ainsi, 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 cycles de traitement 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 exclusion des comparateurs non pertinents dans le scénario.

Ainsi :

- le taux d'utilisation de nivolumab (■■■ %), observé en 2018 dans l'étude Kantar Health chez les patients avec un TPS ≥ 50%, est attribué au pembrolizumab en monothérapie (■■■ % + ■■■ % = ■■■ %).
- les autres options thérapeutiques sont regroupées sous une intervention unique « bithérapie standard à base de sels de platine ».

Les parts de marché observées en 2018 sont supposées stables sur les 3 années.

Tableau 24. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario SANS (d'après données 2018)

Régimes thérapeutiques	Année 1	Année 2	Année 3
TPS ≥ 50%			
Pembrolizumab monothérapie	■■■	■■■	■■■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■■■	■■■	■■■
TPS < 50% et TPS indéterminé			
Bithérapie standard à base de sel de platine	■■■	■■■	■■■

Scénario AVEC pour la sous-population TPS ≥ 50%

L'impact budgétaire est estimé en considérant que l'introduction de pembrolizumab en association ne modifie pas les parts de marché des chimiothérapies standards. La principale hypothèse concerne la répartition des parts de marché entre les deux régimes à base de pembrolizumab (monothérapie ou en association) :

- absence de données comparatives directes ou de résultats statistiquement significatifs dans les comparaisons indirectes ajustées entre ces deux interventions ;
- absence de positionnement de l'une par rapport à l'autre dans les recommandations qui intègrent les deux régimes (National Comprehensive Cancer Network ; NCCN 2018) ;
- l'industriel suppose que l'association pourrait apporter un bénéfice aux patients progressant dans les 3 mois sous pembrolizumab en monothérapie soit ■■■ % des patients (KN024).
- taux d'utilisation supposé atteint pour la cohorte 3 après une progression linéaire de l'utilisation de pembrolizumab en association sur les deux 1^{res} années.

Tableau 25. Parts de marché considérées dans l'AIB pour le scénario « AVEC » dans la population TPS≥50%

Régimes thérapeutiques	% pembro	Année 1		Année 2		Année 3	
		% pembro asso/mono	PdM	% pembro asso/mono	PdM	% pembro asso/mono	PdM
Pembrolizumab en association	■	■	■	■	■	■	■
Pembrolizumab en monothérapie		■	■	■	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	-	-	■	I	■	I	■
Total	-	-	■	I	■	I	■

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

Hypothèses : Implantation de pembrolizumab en association progressive, ■
 ■ (respectivement sur les 3 années : ■)

Tableau 26. Parts de marché considérées dans l'AIB pour le scénario « sans »

Régimes thérapeutiques	Année 1	Année 2	Année 3
TPS<50% et TPS indéterminé			
Pembrolizumab en association	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■

Analyse HAS

L'hypothèse selon laquelle ■% des patients TPS≥50% sous pembrolizumab en monothérapie recevront pembrolizumab en association est incertaine, considérant qu'il n'existe à ce jour aucun critère permettant d'identifier les patients qui bénéficieront davantage de pembrolizumab en association plutôt qu'en monothérapie. L'incertitude générée est néanmoins marginale (+2% sans substitution).

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 de traitement ;
- coût des événements indésirables.

Certains postes de coûts ont été mis à jour par rapport à l'analyse de l'efficience en raison du changement de perspective, en particulier la valorisation des séjours hospitaliers à partir des tarifs GHS₂₀₁₈).

L'analyse d'impact budgétaire porte exclusivement sur la 1^{re} ligne de traitement, les coûts des 2^{es} lignes de traitement ne sont pas intégrés. L'impact attendu de l'introduction de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne sur le coût de 2^e ligne est exploré en analyse de sensibilité.

7.4.1 Evaluations des coûts d'acquisition des traitements

Les coûts d'acquisition des traitements sont estimés en multipliant les coûts par cycle au nombre de cycles moyens dispensés. Le nombre de cycles moyens est calculé à partir :

- des durées moyennes de traitement issues de la modélisation de l'efficience par sous-population (Tableau 27) ;
- ajustées des données d'observance : 93,5% pour pembrolizumab en association et 98,8% pour bithérapie standard, taux issus de l'essai KN407, 99% pour pembrolizumab en monothérapie (KN024).

Pour pembrolizumab en association, un nombre de cycles a été estimé pour chaque produit composant l'association afin d'appliquer leurs coûts unitaires respectifs.

Tableau 27. Durées moyennes effectives de traitements et nombre moyen de cycles ajusté sur l'observance

Interventions	Durées moyennes de traitement PD-L1<50%		Durées moyennes de traitement PD-L1≥50%		Source et méthode
	semaines	cycles	semaines	cycles	
Pembrolizumab en monothérapie					Durée maximum de [REDACTED] Données poolées essais KN024 et KN042. (pas d'extrapolation)
Bithérapie à base de sel de platine	10,49	3,50	9,69	3,24	Durée maximum de 4 cycles Données de l'essai KN407. (pas d'extrapolation)
Pembrolizumab en association	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Extrapolation des données de l'essai KN407 (Gamma Gé)
- Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] 2	Durée maximum de [REDACTED]
- Paclitaxel	10,52	3,51	10,52	3,51	Durée maximum de 4 cycles
- Sels de platine	10,52	3,51	10,52	3,51	Durée maximum de 4 cycles

Une différence de près de 3 cycles de traitement est observée entre les 2 régimes à base de pembrolizumab (association à la chimiothérapie versus monothérapie). Selon l'industriel, cette différence s'explique par l'impact spécifique des 2 régimes à base de pembrolizumab sur la réponse objective au traitement, avec un délai de réponse médian attendu plus rapide en association et une durée de réponse attendue plus courte.

Analyse HAS

Méthode d'estimation du nombre moyen de cycle par traitement

Le nombre de cycles moyens sous pembrolizumab en association et sous chimiothérapie est estimé à partir de l'extrapolation des durées observées dans KN407. Le nombre de cycles moyens sous pembrolizumab en monothérapie est directement estimé à partir des données poolées des essais KN024 et KN042. La comparaison des durées de traitement de pembrolizumab selon les deux régimes est donc une comparaison naïve, ce qui en réduit le niveau de preuve.

Le choix d'avoir estimé les durées de traitement pour pembrolizumab en association et la chimiothérapie seule à partir des données par sous-groupe est discutable, dans la mesure où les analyses en sous populations ont clairement été présentées par l'industriel comme exploratoires. L'essai KN407 n'étant pas stratifié pour réaliser des analyses en fonction de la borne TPS<50, rien ne garantit la validité de l'écart de durée identifié entre les sous-populations. Les durées de traitement issues de l'analyse ITT auraient dû être appliquées, a minima, testées en analyse de sensibilité avec les données issues des analyses en sous-population.

Les éléments de discussion proposés par l'industriel pour expliquer une différence de 2 cycles de traitement entre les 2 régimes à base de pembrolizumab ne sont pas clairs. Il est important de noter que les estimations reposent sur des données extrapolées pour pembrolizumab en association et sur des données brutes pour pembrolizumab en monothérapie. Il ne peut être exclu que l'extrapolation surestime les arrêts de traitement au cours du temps, puisqu'elle se fonde sur les données de court terme susceptibles d'enregistrer plus d'arrêt pour intolérance par exemple. Cela génère de l'incertitude, se traduisant potentiellement par une sous-estimation des durées de traitement de pembrolizumab en association.

La prise en compte de l'observance issue de l'essai KN407 pourrait être favorable au produit évalué, si l'observance sous sel de platine/nab-paclitaxel était plus forte qu'avec une autre bithérapie.

7.4.2 Estimation des coûts moyens par patient et par traitement

Tableau 28. Coûts moyens par patient et par traitement

	PD-L1<50%			PD-L1≥50%		
	Acquisition	Administration	EI	Acquisition	Administration	EI
Pembro en mono					6 359€	3 051 €
Pembro en asso		6 456 €	3 347 €		5 620 €	3 347 €
Chimiothérapie	-	1 624 €	3 273 €	-	1 500 €	3 273 €

Analyse HAS

Le périmètre des coûts pris en compte dans cette analyse d'impact budgétaire est restreint aux coûts directement liés au traitement. Les coûts relatifs à la prise en charge de la pathologie et à la fin de vie, par exemple, ne sont pas intégrés. L'impact attendu est marginal, au regard des coûts d'acquisition des traitements.

7.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 29. Populations rejointes

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Population totale				
Scénario SANS pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de paclitaxel et sels de platine				
Pembrolizumab	■	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
Scénario AVEC pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de paclitaxel et sels de platine				
Pembrolizumab	■	■	■	■
Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatine	■	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
Population PD-L1≥50%				
Scénario SANS pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de paclitaxel et sels de platine				
Pembrolizumab	■	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
Scénario AVEC pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de paclitaxel et sels de platine				
Pembrolizumab	■	■	■	■
Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatine	■	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
Population PD-L1<50%				
Scénario SANS pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de paclitaxel et sels de platine				
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
Scénario AVEC pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de paclitaxel et sels de platine				
Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatine	■	■	■	■
Bithérapie standard à base de sel de platine	■	■	■	■
Total	■	■	■	■

*Certaines valeurs sont arrondies en raison de décimales sur les paramètres de parts de marchés implémentées dans le modèle.

► **Coûts totaux par poste des interventions dans les scénarios SANS et AVEC pembrolizumab en association**

Dans la pratique courante actuelle, le coût total de prise en charge en 1^{re} ligne du CBNPC épidermoïde métastatique est estimé à 572 M€ sur 3 ans, dont █████ sous pembrolizumab en monothérapie et █████ sous chimiothérapie standard.

Tableau 30. Coût total SANS pembrolizumab en association (par poste et par an pour les trois premières années)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Pembrolizumab en monothérapie				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	████████	████████
Coûts des effets indésirables	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Bithérapie standard à base de sel de platine				
Coût d'acquisition	██ █████	██ █████	██ █████	██ █████
Coût d'administration	████████	████████	████████	████████
Coûts des effets indésirables	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Coût total	190 607 557 €	190 607 557 €	190 607 557 €	571 822 671 €

Dans le scénario AVEC pembrolizumab en association, le coût total de prise en charge en 1^{re} ligne du CBNPC épidermoïde métastatique est estimé à █████ sur 3 ans, dont █████€ sous pembrolizumab en association, █████€ sous pembrolizumab en monothérapie et █████€ sous chimiothérapie standard.

Tableau 31. Coût total AVEC pembrolizumab en association (par poste et par an pour les trois premières années)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Pembrolizumab +paclitaxel + carboplatine				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	████████	████████
Coûts des effets indésirables	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Pembrolizumab en monothérapie				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	████████	████████
Coûts des effets indésirables	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Bithérapie standard à base de sel de platine				
Coût d'acquisition	██ █████	██ █████	██ █████	██ █████
Coût d'administration	████████	████████	████████	████████
Coûts des effets indésirables	████████	████████	████████	████████

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Total	██████	██████	██████	██████
Coût total	██████	██████	██████	██████

► Impact budgétaire

L'impact budgétaire total sur les coûts de 1^{re} ligne de pembrolizumab en association est estimé à ██████ en année 1, ██████ en année 2 et ██████ en année 3, soit ██████ cumulés sur 3 ans pour traiter 14 069 patients avec ce nouveau régime.

Tableau 32. Impact budgétaire de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Pembrolizumab +paclitaxel + carboplatine				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts des effets indésirables	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
Pembrolizumab en monothérapie				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts des effets indésirables	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
Bithérapie standard à base de sel de platine				
Coût d'acquisition	██ ██	██ ██	██ ██	██ ██
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts des effets indésirables	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
Impact budgétaire total	██████	██████	██████	██████

Analyse HAS

Considérant le périmètre des coûts pris en compte, le résultat est à interpréter comme étant l'impact de l'introduction du pembrolizumab en association sur les dépenses associées directement aux traitements médicamenteux de la maladie et non à sa prise en charge globale.

Selon la modélisation présentée par l'industriel, le transfert de ██████ de patients traités par pembrolizumab en monothérapie vers pembrolizumab en association, pourrait se traduire par des coûts évités estimés à environ 100 M€ sur 3 ans.

Cette estimation repose sur 4 hypothèses, dont le fondement est fragile.

- L'hypothèse d'un nombre de cycles inférieur lorsque pembrolizumab est utilisé en association par rapport à la monothérapie (12,12 cycles versus 15,00 cycles). La différence de durée de traitement entre pembrolizumab en association et en monothérapie qui pourrait être liée à la différence de nature entre les données disponibles pour les 2 traitements à base de pembrolizumab (données extrapolées vs non extrapolées).
- L'hypothèse selon laquelle la durée de traitement par pembrolizumab en association est différente en fonction du score TPS. L'estimation des durées de traitement repose sur des analyses en sous-population exploratoires.
- L'hypothèse de 30% de patients recevant pembrolizumab en association alors qu'ils sont éligibles à la monothérapie. Cette hypothèse repose sur l'essai KN024, dans lequel 30% des patients sous monothérapie ont progressé au cours des trois 1^{ers} mois. Or, ces patients, susceptibles de progresser dans les 3 mois ne sont pas nécessairement identifiables en amont de la prise en charge, alors même que les effets indésirables associés à l'adjonction d'une bithérapie en plus de pembrolizumab sont connus.
- L'hypothèse d'un taux d'observance de 99% en monothérapie et de 93,5% en association reposant sur 2 essais dont les durées de suivi sont différentes.

En l'absence d'une analyse de sensibilité, considérant un scénario extrême cumulant ces 4 hypothèses, l'incertitude générée n'est pas quantifiable.

7.6 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

7.6.1 Analyse incluant les coûts de 2^e ligne

► Hypothèses et parts de marché

En se fondant sur les études observationnelles européennes, il est fait l'hypothèse que 50% des patients reçoivent une 2^e ligne de traitement après une 1^{re} ligne. Dans l'essai KN407, le pourcentage de patients ayant reçu des traitements de 2^e ligne et plus après l'arrêt du traitement de 1^{re} ligne est plus faible sous pembrolizumab + chimiothérapie (■■■■■) Appliquer un taux identique aux 2 traitements est donc une simplification défavorable à l'association.

Les parts de marché sont estimées à partir des données d'une étude MSD-Kantar Health, en considérant que :

- les patients qui ont reçu une 1^{re} ligne d'immunothérapie n'en recevront pas en 2^e ligne ;
- les parts de marché des régimes en 2^e ligne en année N sont recalculées selon la pénétration de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne en année N-1 ;
- l'ensemble des interventions sans immunothérapie sont regroupées sous une intervention unique « bithérapie standard à base de sels de platine ».

Chez les patients TPS≥50%, ■■■% des patients sont traités par une chimiothérapie seule en 1^{re} ligne et sont éligibles à recevoir pembrolizumab ou nivolumab en monothérapie en 2^e ligne. Parmi les patients recevant une immunothérapie en 2^e ligne (■■■■%), la répartition observée est respectivement ■■■0% pour pembrolizumab et ■■■0% pour nivolumab.

Chez les patients TPS<50%, les taux d'utilisation des immunothérapies présentés de l'étude MSD-Kantar Health sont pondérés selon la répartition de la prévalence de l'expression PD-L1 reportées dans l'essai KN407, compte-tenu de la disponibilité de pembrolizumab uniquement chez les patients exprimant PD-L1 (TPS>1%) et de la disponibilité de nivolumab quelle que soit l'expression du PD-L1.

Tableau 33. Parts de marché en L2 pour le scénario SANS pembrolizumab en association

Régimes thérapeutiques	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3
TPS ≥50%			
Pembrolizumab monothérapie	████	████	████
Nivolumab monothérapie	████	████	████
Chimiothérapies de 2 ^e ligne	████	████	████
TPS <50%			
Pembrolizumab monothérapie	████	████	████
Nivolumab monothérapie	████	████	████
Chimiothérapies de 2 ^e ligne	████	████	████

Tableau 34. Parts de marché en L2 pour le scénario AVEC pembrolizumab en association

Régimes thérapeutiques	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3
TPS ≥50%			
Pembrolizumab monothérapie	████	████	████
Nivolumab monothérapie	████	████	████
Chimiothérapies de 2 ^e ligne	████	████	████
TPS <50%			
Pembrolizumab monothérapie	████	████	████
Nivolumab monothérapie	████	████	████
Chimiothérapies de 2 ^e ligne	████	████	████

► Coûts

L'estimation des coûts repose sur la même méthode que celle présentée pour l'AIB de référence. La principale source d'hypothèses est l'estimation des durées de traitement en 2^e ligne.

Durée de traitement

Avec une durée médiane de suivi dans l'essai KN407 de 7,8 mois, la durée des traitements de 2^e ligne et plus est sous-estimée en raison de la censure à droite.

Les données de l'essai de phase II KN021G portant sur pembrolizumab + carboplatine + pemetrexed versus carboplatine + pemetrexed (cut-off du 31 mai 2017, suivi médian de 18,7 mois) chez les patients non-épidermoïdes ont été retenues.

La structure du modèle ne permettant pas d'implémenter 2 durées de traitements différentes par intervention en fonction de la 1^{re} ligne, des durées moyennes de traitements sont calculées et pondérées par leur fréquence d'utilisation.

Tableau 35. Durées des traitements de 2^e ligne reportées dans les essais cliniques (jours)

Régimes de 2 ^e ligne	1L : Pembrolizumab + chimiothérapie	1L : Chimiothérapie	Moyenne pondérée
Analyse principale : données issues de l'essai KN021G			
Anti-PD1	NA	185	185 jours
Chimiothérapie	146	72	139,28 jours
Analyse de sensibilité : données issues de l'essai KN407			
Anti-PD1	NA	75	75 jours
Chimiothérapie	90	59	81,61 jours

Autres données nécessaires à l'estimation des coûts de 2^e ligne

Il est noté que :

- Pour l'estimation du coût des EI, les taux d'évènements indésirables ont été identifiés à partir de l'essai KN010 (Herbst 2015) pour les immunothérapies et chimiothérapies en 2^e ligne.

- [REDACTED]

► **Populations**

Tableau 36. Effectifs des populations en considérant la 1^{re} et la 2^e ligne

Régime thérapeutique	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Total
Scénario SANS pembrolizumab en association				
1 ^{re} ligne				
Pembrolizumab				
Bithérapie standard à base de sel de platine				
Total				
2 ^e ligne				
Pembrolizumab en monothérapie				
Nivolumab en monothérapie				
Chimiothérapies de 2 ^e ligne				
Total				
Scénario AVEC pembrolizumab en association				
1 ^{re} ligne				
Pembrolizumab				
Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatine				
Bithérapie standard à base de sel de platine				
Total				
2 ^e ligne				
Pembrolizumab en monothérapie				
Nivolumab en monothérapie				
Chimiothérapies de 2 ^e ligne				
Total				

Analyse HAS

Considérant les durées cumulées de traitement de 1^{re} et 2^e lignes, supérieures à 12 mois, la méthode permettant de présenter un impact budgétaire annuel et la répartition des patients par année aurait dû être présentée. En l'absence d'explicitation, il est difficile d'interpréter correctement les résultats présentés.

► **Impact budgétaire**

En considérant les coûts de traitement de 1^{re} et 2^e ligne de traitement, l'impact budgétaire lié à l'arrivée de pembrolizumab en association est estimée [REDACTED] cumulés à 3 ans pour traiter 14 069 patients avec ce nouveau régime [REDACTED] % par rapport à l'analyse de référence).

Tableau 37. Impact budgétaire relatif à l'extension d'indication pour pembrolizumab en considérant les 1^{re} et 2^e lignes

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Total
1^{re} ligne				
Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatine				
Coût d'acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Total
Coût d'administration				
Coût des évènements indésirables				
Total				
Pembrolizumab en monothérapie				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût des évènements indésirables				
Total				
Bithérapie à base de sels de platine				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût des évènements indésirables				
Total				
Total 1^{re} ligne				
2^e ligne				
Immunothérapies				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût des évènements indésirables				
Total				
Chimiothérapies de 2^e ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût des évènements indésirables				
Total				
Total 2 ^e ligne				
Total 1^{re} et 2^e lignes				

7.6.2 Analyses de sensibilité sur l'analyse en 1^{re} ligne et sur l'analyse en 1^{re} et 2^e lignes

Tableau 38. Synthèse des analyses de sensibilité sur l'analyse de 1^{re} ligne

	Scénario	Analyse 1 ^{re} ligne		Analyse 1 ^{re} et 2 ^e lignes	
		Impact budgétaire¥	%	Impact budgétaire	%
	Analyse de référence		I		I
1.a	Borne basse de la population cible (5 559 patients)				
1.b	Borne haute de la population cible (7 000 patients)				
2.a	Prix de pembrolizumab ■ % (1 341,91 €)				
2.b	Prix de pembrolizumab ■ % (1 610,29€)				
2.c	Prix de pembrolizumab ■ % (2 012,86 €)				

3.a	Pénétration rapide (PD-L1<50%)	██████████	████	██████████	████
3.b	Pénétration progressive (PD-L1<50%)	██████████	████	██████████	████
3.c	Pas de substitution entre pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association (PD-L1≥50%)	██████████	████	██████████	████
3.d	Substitution de 10% en année 3 (PD-L1≥50%)	██████████	████	██████████	████
3.e	Substitution de 40% en année 3 (PD-L1≥50%)	██████████	████	██████████	████
4	Observance parfaite	██████████	████	██████████	████
5	Pas de durée de traitement maximale pour pembrolizumab	██████████	████	██████████	████
6	Pondération des événements indésirables	██████████	████	██████████	████
7	Durées de traitements de 2 ^e ligne (essai KN407)	██████████	████	██████████	████

7.6.3 Discussion des résultats par l'industriel

Sous l'hypothèse que pembrolizumab en association représente toute la dépense des immunothérapies attendue en 1^{re} ligne dans les trois années à venir, l'impact budgétaire lié à l'arrivée de l'association de pembrolizumab à la chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel est estimé à ██████████ cumulés à 3 ans pour traiter 14 069 patients avec pembrolizumab en association (au tarif PPTTC en vigueur pour pembrolizumab).

En retenant l'estimation en année 3 comme représentative des pratiques, lorsque pembrolizumab en association sera ancré dans la pratique, l'impact budgétaire attendu est de ██████████ par an pour traiter ██████████, soit un surcoût de ██████████ € par patient.

Cet impact budgétaire est le résultat des dépenses (coûts d'acquisition + coûts d'administration + coûts des effets indésirables) associées à l'introduction de pembrolizumab en association, soit un total de ██████████ sur 3 ans, et des économies associées à la réduction des parts de marchés des options thérapeutiques actuellement utilisées (██████████ sur 3 ans).

L'impact budgétaire est principalement associé à la mise à disposition de pembrolizumab en association chez les patients avec un TPS<50%.

Considérant l'incertitude introduite dans le modèle, l'impact budgétaire cumulé à 3 ans varie de ██████████ (-46,9%) à ██████████ (+8,4%). Les résultats des analyses de sensibilité montrent que l'incertitude vient principalement du prix de pembrolizumab, et de la taille de la population cible. Pour l'industriel, l'incertitude introduite par les hypothèses du modèle a été identifiée, mesurée et semble acceptable.

L'industriel souligne que l'arrivée de pembrolizumab en association en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique devrait, par ailleurs, être associée à des économies sur l'utilisation des immunothérapies en 2^e ligne. Lorsque les coûts des traitements de 2^e ligne sont pris en compte, l'impact budgétaire est estimé à ██████████ cumulés sur 3 cohortes, soit une réduction de -13,1% par rapport à l'analyse de référence.

L'industriel considère le résultat de l'analyse de référence comme une borne haute eu égard à la prise en compte des économies attendues sur la 2^e ligne (██████████ sur 3 ans) et des remises confidentielles négociées avec le Comité Economique des Produits de Santé. Il indique en outre que l'investissement attendu est à mettre en perspective avec l'impact sur la morbi-mortalité et plus largement sur la santé publique attendu avec la mise à disposition de pembrolizumab en association chez des patients atteints d'un CBNPC.

Analyse HAS

L'analyse est réalisée sur une population cible proche de la valeur maximale estimée par la commission de la transparence.

Les facteurs susceptibles de modifier significativement l'impact budgétaire sont l'estimation des parts de marché, la durée de traitement sous pembrolizumab (en

monothérapie ou en association) et les variations d'observance entre les options thérapeutiques.

Des données en vie réelle devront être produites afin de corroborer la différence de durée de traitement par pembrolizumab en monothérapie *versus* en association, les durées de traitement de pembrolizumab en association selon le score TPS, le pourcentage de patients éligibles à pembrolizumab en une monothérapie qui recevront pembrolizumab en association, et la différence d'observance à pembrolizumab en monothérapie *versus* pembrolizumab en association.

Les coûts évités sur les traitements de 2^e ligne sont fondés sur les recommandations actuelles de ne pas prescrire une immunothérapie après progression sous immunothérapie de 1^{re} ligne. Il est noté que la prise en compte des 2^{es} lignes de traitement réduit l'impact budgétaire de pembrolizumab en association.

8. Annexe 7 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 8 juillet 2019. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 18 août 2019.

ECHANGE TECHNIQUE : Pembrolizumab en association en 1^{re} ligne d'un CBNPC épidermoïde

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 doit(ont) 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 39 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 39. Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Sans sous-population	Sous-population TPS≥50% Sous-population <50%	Q1
Arrêt de traitement à 2 ans	Pas d'arrêt de traitement	Q4

SYNTHESE DES ANALYSES DE SENSIBILITE ATTENDUES

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le Tableau 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. Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées

Analyses de sensibilité	Question
Réduction de l'effet traitement de 50%	
Analyses sur les dates de rupture retenues.	

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

1. Il est attendu des analyses sur les sous-populations par niveau d'expression du PD-L1 (TPS<50% et TPS≥50%), y compris les analyses probabilistes.

NB. Il est attendu que l'introduction de pembrolizumab en monothérapie dans la sous-population TPS≥50% tienne compte des remarques faites dans la partie analyse d'impact budgétaire.

Compareurs

2. L'hypothèse d'équivalence des chimiothérapies doit être davantage étayée, en particulier entre paclitaxel et gemcitabine.

Explication : Pour justifier le regroupement des chimiothérapies, vous renvoyez à la section 1.3.1., qui ne comporte aucune donnée permettant de corroborer cette hypothèse. Plusieurs études sont citées sans autre précision : Il est attendu un tableau synthétique présentant Ces études et leurs résultats. Pouvez-vous préciser si elles sont issues d'une revue de littérature et si cette équivalence est un résultat accepté par les agences d'évaluation et les sociétés savantes ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

3. Pouvez-vous discuter plus précisément la représentativité de la population simulée, en répondant notamment aux questions suivantes :
 - Est-il attendu que pembrolizumab soit prescrit chez des patients avec un état de santé plus dégradé en vie réelle que dans l'essai. Si oui, quelle est la part que représenteraient ces patients dans la population traitée ?
 - Pourquoi observe-t-on chez les patients français de l'essai un taux plus élevé de patients avec des métastases cérébrales ?

- Pourquoi la structure de la répartition entre les PD-L1<1% et PD-L1>50% est-elle différente dans l'étude PREDICT et dans l'essai KN407 ?

Durées de traitement

4. Il est attendu que l'analyse de référence soit sans règle d'arrêt à 2 ans pour pembrolizumab en 1^{re} ligne et en 2^e ligne.

Explication de la question : Dans la dernière version du RCP disponible, il n'y a pas de règle prescriptive d'arrêt dans le RCP du pembrolizumab. L'arrêt à 2 ans apparaît dans la description des essais.

5. Pouvez-vous vérifier la cohérence des durées de traitement de 2^e ligne au regard des durées de SPP simulées pour chacune des interventions simulées dans le modèle ?
6. Pouvez-vous expliquer comment est évaluée l'observance dans l'essai clinique KN 407 ? Il est attendu une analyse de sensibilité avec une observance parfaite (100%).

Traitements de 2e ligne

7. Pouvez-vous discuter le résultat selon lequel beaucoup plus de patients ont reçu un traitement de 2^e ligne dans l'essai non épidermoïde après pembrolizumab en association que dans l'essai épidermoïde ?
8. Pouvez-vous discuter de l'utilisation de durées de traitement de L2 observées chez des patients non épidermoïdes appliquée à des patients épidermoïdes (risque de surestimation ?)

Evènements indésirables

9. Pouvez-vous argumenter le choix de considérer les EI sous pacliatxel/nab paclitaxel comme équivalent à ceux des autres associations incluses dans le comparateur ?

Données d'efficacité

10. Pouvez-vous indiquer et discuter les médianes de survie SG et SSP pour paclitaxel et pour nab-paclitaxel dans l'essai KN407 et les comparer avec celle de l'étude de Socinski ?

Extrapolation des courbes de survie

11. Existe-t-il des arguments cliniques, par exemple en termes de mécanisme d'action, permettant de supposer une rémanence de l'effet traitement de pembrolizumab après l'arrêt du traitement ? Pouvez-vous proposer une analyse de sensibilité avec une réduction de 50% de l'effet traitement ?
12. Concernant le modèle en 2 morceaux :
 - Pouvez-vous apporter une hypothèse clinique sur l'origine de la rupture de tendance justifiant un modèle par morceau ?
 - **Pouvez-vous justifier le recours au test de Chow, qui étudie l'instabilité des coefficients théoriques d'un modèle de régression linéaire, pour rejeter le recours à un modèle paramétrique non linéaire pour ajuster les données de survie ?**
 - Quels sont les arguments cliniques qui peuvent être apportés pour corroborer l'hypothèse d'un changement de tendance de la SG vers la semaine 57 dans le bras pembrolizumab ou au contraire pour la rejeter ?
 - **Pouvez-vous préciser sur quels effectifs sont ajustées les fonctions paramétriques et discuter de la robustesse des choix des fonctions paramétriques au regard de ces effectifs ?**

13. Concernant le choix des fonctions paramétriques :

- Pour l'ajustement des données de SG, la seconde fonction sur les critères AIC/BIC est la fonction de Gompertz. Son exclusion dans les deux bras n'est pas argumentée. Il est attendu une analyse de sensibilité retenant cette fonction pour extrapoler la SG dans les deux bras simultanément.
- Il est attendu une analyse de sensibilité retenant la fonction Weibull simultanément dans les deux bras.

14. Pouvez-vous expliquer l'argument selon lequel « les patients longs répondeurs qui n'auraient pas progressé au cours des 4 premières années décèderaient d'une cause autre que le CBNPC, du fait des comorbidités caractéristiques du CBNPC épidermoïde », et en quoi cette hypothèse serait conservatrice ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

15. Merci d'indiquer précisément le nombre de questionnaires sur lequel repose l'estimation des différents scores par état de santé, avec l'évolution dans le temps pour chaque bras de traitement. Vous indiquez que des questionnaires EQ-5D ont été collectés pendant un évènement indésirable de grades 3 ou 4. Pouvez-vous préciser si cela a été fait de manière systématique ou uniquement lors de la visite d'arrêt de traitement et combien de questionnaires ont été collectés ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

16. Pouvez-vous expliquer pourquoi avoir modifié la méthode d'évaluation des coûts liés aux EI par rapport à l'évaluation déposée dans le CBNP non épidermoïde (existence de coûts chroniques et méthodologie spécifique pour insuffisance rénale, la constipation) ? Le coût de l'hypertension, du fait du regroupement, est passé de 47,01 € à 9 063,68 entre les deux dossiers.

17. Pouvez-vous clarifier les sources utilisées concernant :

- le coût de la constipation (même coût que dans le dossier déposé pour le CBNPC non épidermoïde alors qu'il est fait référence à une méthode/source différente) ;
- idem pour le coût de l'alopécie qui n'a pas la même source dans les deux dossiers.
- Le tableau 40 ne permet pas d'identifier clairement les coûts issus de Chouaid et les coûts uniquement hospitaliers.

18. Dans le tableau 45 p.108, pouvez-vous expliquer à quoi correspond la colonne « chimiothérapie avec switch-over », en quoi elle se distingue de la colonne 2^e ligne et comment ces différentes données sont intégrées dans le modèle ? Il est attendu une présentation explicite des données qui sont introduites dans le modèle pour les 2^{es} lignes de traitement.

RESULTATS et ANALYSES DE SENSIBILITE

19. Pouvez-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 et tester en analyse de sensibilité les bornes inférieures et supérieures de la population cible ?**

MODELISATION

2. **Il est attendu que la méthode d'impact budgétaire soit modifiée afin d'estimer l'impact budgétaire annuel et cumulé à 3 ans associé à l'introduction de pembrolizumab en association. Les coûts de prise en charge doivent être strictement calculés pour chaque année étudiée, en identifiant clairement la population traitée (patients incidents de l'année N + patients prévalents à l'année N mais ayant initié leur traitement aux années précédentes à partir de l'ANNEE 2).**

Explication : Selon cette approche, les coûts sont attendus imputés sur leur année d'occurrence sur un horizon temporel de 3 ans. Par exemple, les durées de traitements sous immunothérapies étant supérieures à un an, les coûts imputables à la 2^e année de traitement doivent être reportés sur l'ANNEE 2, en plus des coûts de la 1^{re} année de prise en charge de la cohorte incidente à l'ANNEE 2, et ainsi de suite. Cette demande s'applique également à l'analyse complémentaire réalisée en prenant en compte les 2^{es} lignes avec encore plus d'acuité considérant les durées de traitement totales modélisées.

Nous vous alertons sur l'importance accordée à la mise en conformité de la méthode à l'estimation d'un impact budgétaire annuel.

HYPOTHESES

3. Pouvez-vous discuter et **tester l'hypothèse de substitution** proposée entre pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association ?

Explication : l'hypothèse repose sur le fait que 30% des patients progressent rapidement sous pembrolizumab en monothérapie et que ces patients pourraient bénéficier de l'adjonction d'une bithérapie à base de sel de platine à l'immunothérapie. La validité de cette hypothèse nécessite néanmoins de disposer de critère de repérage en amont pour identifier dans la population des patients ayant un score TPS ≥ 50 % ceux qui vont progresser rapidement. Des analyses de sensibilité sont attendues pour la tester avec une absence de substitution.

4. Pouvez-vous discuter et tester en analyse de sensibilité l'impact des hypothèses d'observance (observance imparfaite pour pembrolizumab en association et la chimiothérapie) et observance parfaite pour pembrolizumab en monothérapie ?

Explication : Outre la justification de la transposabilité des observations issues d'un essai clinique, il est attendu deux analyses de sensibilité : (1) sous l'hypothèse d'une observance parfaite pour tous les comparateurs ; (2) avec l'observance issue de KN 024 pour pembrolizumab en monothérapie.

ESTIMATION DES COUTS

5. Pouvez-vous actualiser l'estimation des coûts de transport en utilisant les données les plus récentes ?

Explication : Commission des comptes de la Sécurité sociale (2016, juin). Les comptes de la Sécurité sociale, résultats 2015, prévisions 2016. Éclairage 3.2 « Les dépenses de transport et leurs disparités régionales », p. 108.

6. Pouvez-vous argumenter le choix de la source retenue pour estimer le nombre de cycles de traitement sous pembrolizumab en monothérapie et proposer des analyses de sensibilité pour tester son impact ?

Explication. Il est en particulier attendu :

- *une analyse des différentes durées de traitement observées dans les différents essais sur pembrolizumab en monothérapie (p.ex. différence épidermoïde vs non épidermoïde) ;*
- *une discussion de la vraisemblance clinique de la différence de 4 cycles de traitement sous pembrolizumab selon qu'il est en monothérapie ou en association ;*
- *des analyses de sensibilité testant (1) la durée moyenne obtenue à partir de KN 024 sans restreindre à la population des épidermoïdes considérant le faible effectif de cette sous-population dans l'essai et (2) une durée identique en monothérapie et en association.*

ANALYSES DE SENSIBILITE

Analyses souhaitées	Question
Population cible en utilisant les bornes hautes et basses des fourchettes identifiées à partir de la littérature.	Q1
Parts de marché dans la population TPS ≥50% : 	Q3
Observance : - 100% pour tous les comparateurs - XX% (observé dans KN 024 pour pembrolizumab en monothérapie)	Q 4
Durée de traitement de pembrolizumab - identique pour pembrolizumab en association et en monothérapie - Durée moyenne observée dans KN024 sur toute la population	Q6
Analyse testant simultanément les trois hypothèses sur pembrolizumab en monothérapie - X% de substitution entre pembrolizumab en association et en monothérapie - durées de traitement sous pembrolizumab identiques en monothérapie et en association - observance au traitement identique	NA
Variation des durées de traitement en 2 ^e ligne	NA
Un taux de traitement de 2 ^e ligne plus important après une immunothérapie.	NA

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt en avril 2019) ;
Rapport technique «Evaluation économique de Keytruda® (pembrolizumab) en association avec une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique épidermoïde » (version Avril 2019) ;
Version électronique du modèle économique au format Excel (version 21/02/2019)
- Rapport technique « Evaluation économique de Keytruda® (pembrolizumab) en association avec une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique épidermoïde » (version actualisée Août 2019) ;
Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée Août 2019) ;
- Réponses aux questions techniques.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Guide utilisateur du modèle excel (version mars 2019)

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.
- Cadranel et al. «Marqueurs prédictifs de sensibilité et de résistance aux anti-HER.» *Onco-Théragnostique* 1, n° 2 (2012).
- Campone, Yang, Faust et al. «Cost of adverse events during treatment with everolimus plus exemestane or single-agent chemotherapy in patients with advanced breast cancer in Western Europe.» *Journal of Medical Economics*, 2014: Vol. 17, No. 12, 837–845.
- 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 C, 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.
- Cour des comptes. *Les comptes de la Sécurité sociale, résultats 2015, prévisions 2016*. 2015. <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport-ccss-20161108-180554-341-83.pdf>.
- 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 : Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.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/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.
- Socinski, MA, I Bondarenko, et NA Karaseva. «Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial.» *J. Clin. Oncol.*, 2012: 2055-62.
- Vergnenègre, A., V. Basse, et G. Le Graff. «Eligibility for anti-angiogenic treatments in patients with squamous non-small cell lung cancer (SQ-NSCLC): EPISQUAMAB study (GFPC 2015-01).» *WCLC congress*. 2018.

Vouk K, Benter U, Amonkar MM, Marocco A, Stapelkamp C, Pfersch S, Benjamin L. « Cost and economic burden of adverse events associated with metastatic melanoma treatments in five countries .» 2016: 19(9):900-12.

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155615-7