



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

KEYTRUDA (pembrolizumab)

**Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)
métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs
expriment PD-L1 (1^{re} ligne)**

MSD

Date de validation par la CEESP : 16 juillet 2020

Publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1. Sur le contexte	5
1.1.1. Indications	5
1.1.2. Revendications de l'industriel	5
1.1.3. Autres indications et extensions à venir	6
1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	6
1.2. Sur l'analyse de l'efficience	6
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	7
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	8
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	8
1.4. Conclusion de la commission	9
1.5. Données complémentaires attendues	10
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	13
3.1. Contexte administratif	13
3.2. Contexte clinique	14
3.3. Essais cliniques en cours	15
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	16
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	24
5.1. Objectif de l'étude d'efficience	24
5.2. Choix structurant	24
5.3. Modélisation	28
5.3.1. Population simulée	28
5.3.2. Structure du modèle	30
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	32
5.3.4. Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	33
5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	44
5.4. Mesure et valorisation des états de santé	48
5.4.1. Sources de données	48
5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	48
5.5. Mesure et valorisation des coûts	49
5.5.1. Coûts pris en compte	49
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	50
5.6. Validation	55
5.7. Résultats présentés par l'industriel	58
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience	58
5.7.1. Résultats de l'analyse de coût et des résultats de santé	60
5.8. Analyse de l'incertitude	63
5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	63
5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle	65
5.8.3. Incertitude liée aux prix de pembrolizumab retenue dans le modèle	69
5.8.4. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	72
5.8.5. Analyses en scénario multi-comparateurs	86
5.9. Discussion et conclusion	95
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats	95
5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS	95

Annexe 4 – Tableau de synthèse de l’analyse d’impact budgétaire.....	98
6. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d’impact budgétaire	102
6.1. Objectif de l’analyse proposée	102
6.2. Choix structurants de l’analyse d’impact budgétaire.....	102
6.3. Méthode et hypothèses	105
6.4. Mesure et valorisation des coûts.....	111
6.5. Résultats et analyse de l’incertitude de l’analyse d’impact budgétaire.....	114
6.5.1. Présentation des résultats	114
6.6. Analyses de sensibilité du modèle d’impact budgétaire	122
6.6.1. Sur le prix de pembrolizumab	122
6.6.2. Sur d’autres postes coûts	123
6.6.3. Sur le périmètre de l’analyse (sans 2 ^e ligne)	123
6.6.4. Sur l’estimation des paramètres associées à la 2 ^e ligne de traitement.....	123
6.6.5. Sur la taille des populations cible et rejointe	124
7. Annexe 6 – Echange avec l’industriel	126

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indications

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

Keytruda (pembrolizumab) a obtenu une AMM le 13/11/2019 « en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un CETEC métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . »

L'industriel a distingué deux indications dans sa demande de remboursement en France selon que pembrolizumab est utilisé en monothérapie ou en association :

- En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de 1^{re} ligne des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ;
- En monothérapie dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 20 .

L'industriel estime la population cible à 6 233 patients, dont 3 149 patients avec des tumeurs qui expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 20 .

Les tarifs de responsabilité / prix limite de vente en vigueur au moment du dépôt de la demande était de 2 592,598 € HT (KEYTRUDA 50MG/ML PERF FL15ML) et 1 296,299 € HT (KEYTRUDA 25MG PERF FL4ML) (Journal officiel n°0271 du 22 novembre 2019).

1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) pour le pembrolizumab en association et une amélioration du service rendu importante (ASMR II) en monothérapie.

Sous une hypothèse de prix de [REDACTED] € PPTTC pour une dose de 100 mg, l'industriel estime que :

- dans la population PD-L1 CPS ≥ 1 , pembrolizumab en association est sur la frontière d'efficacité avec un RDCR versus EXTREME de 75 443 €/QALY. Pembrolizumab en monothérapie est faiblement dominé [non retenu par la CEESP] ;
- dans la population PDL1 CPS ≥ 20 , pembrolizumab en monothérapie est sur la frontière d'efficacité avec un RDCR de 74 859 €/QALY versus EXTREME. Le RDCR de pembrolizumab en association, également sur la frontière d'efficacité, est estimé à 100 652 €/QALY versus pembrolizumab en monothérapie ;
- dans la population PDL1 CPS 1 à 19, le RDCR de pembrolizumab en association est de 136 509 €/QALY versus EXTREME ;
- l'introduction du pembrolizumab en 1^{re} ligne dans la prise en charge du CETEC est attendu générer un impact budgétaire estimé à [REDACTED] d'euros sur trois ans cumulés dont [REDACTED] associés à la seule 1^{re} ligne de traitement et [REDACTED] à la 2^e ligne.

Au prix revendiqué, les prévisions de ventes de Keytruda (pembrolizumab) pour l'ensemble de ses indications sont estimées par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence potentielle sur l'organisation des soins et sur les conditions de prise en charge des patients.

- Une incidence sur l'organisation des soins pourrait être associée à la substitution du pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie au protocole EXTREME en réduisant la fréquence des déplacements du patient vers l'hôpital et le temps passé en hospitalisation pour l'administration des traitements (3 fois moins de déplacement pour une HDJ). L'industriel suggère que cela pourrait faciliter la gestion de la file active en hôpital de jour.
- Une incidence sur les conditions de prise en charge des patients pourrait être associée à la réduction attendue des HDJ si un impact positif est observé sur la gestion de la file active : amélioration de la prise en charge des patients traités pour un CETEC et des autres patients avec, notamment, la réduction des délais d'attentes et un personnel soignant plus disponible.

1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Au moment de l'évaluation, le pembrolizumab est indiqué dans le traitement :

- du mélanome avancé et d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète en adjuvant ;
- du cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïdes en 2^e ligne pour les patients exprimant PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) et en 1^{re} ligne pour les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) ainsi qu'en association à pemetrexed et sel de platine indépendamment de l'expression PD L1 ;
- du cancer bronchique non à petites cellules épidermoïdes métastatique en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel),
- du carcinome urothélial (localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine et localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) $\geq$ 10) ;
- du lymphome de Hodgkin classique (LHC) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.
- du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq$ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (inscription de pembrolizumab dans cette extension d'indication non sollicitée par l'industriel)
- d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé en 1^{re} ligne en association à l'axitinib.

D'autres extensions d'indication sont à prévoir, plusieurs essais de phase III sont en cours.

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

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

1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'échange technique a conduit à redéfinir l'objectif de l'évaluation réalisée par l'industriel.

L'objectif de l'évaluation est, d'une part, d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable (CETEC R/M) et, d'autre part, d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab selon le niveau d'expression du PDL1 (1 $\leq$ CPS<20 ; CPS $\geq$ 20) et en considérant une restriction d'indication de pembrolizumab en monothérapie aux patients exprimant PDL1 avec CPS $\geq$ 20.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

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

- La sélection de fonctions d'ajustement spécifiques à chaque bras est insuffisamment justifiée et validée. Cela génère une très forte incertitude, explorée dans les analyses de sensibilité.
- La non prise en compte des coûts associés aux traitements de 2^e ligne introduit une incohérence entre l'évaluation de l'efficacité (incluant l'effet des 2^{es} lignes) et des coûts (excluant les coûts de 2^{es} lignes).
- Les analyses de sensibilité sont non conformes, les analyses probabilistes sont conduites 2 à 2 et toutes les analyses déterministes n'ont pas été conduites versus le comparateur le plus proche sur la frontière d'efficacité.

Les modèles sont peu transparents, ils comportent de nombreuses feuilles cachées qui rendent leur analyse complexe.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Les trois analyses constitutives de l'analyse de référence, réalisées sous l'hypothèse d'un prix de ████████ € TTC pour une dose de 100 mg, permettent d'évaluer l'efficacité de l'introduction du pembrolizumab en considérant la population d'analyse et les demandes de remboursement.

Dans l'indication définie par l'AMM, sans restriction d'indication sur la monothérapie, le choix de l'industriel d'extrapoler la survie globale de pembrolizumab en association via une fonction paramétrique différente de celle retenue pour extrapoler la SG de pembrolizumab en monothérapie conduit à exclure pembrolizumab en monothérapie de la frontière d'efficacité. Ce choix, favorable au pembrolizumab en association, repose sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité à long terme de l'immunothérapie serait renforcée par adjonction d'une chimiothérapie sur les 6 premiers cycles. Cette hypothèse n'est à ce jour pas corroborée et ne peut pas être retenue en analyse de référence. Le processus de sélection des courbes et son analyse critique sont détaillés dans l'annexe (p. 35 à 43).

En appliquant une fonction paramétrique de même nature pour simuler à long terme le risque de décès, les trois traitements comparés, EXTREME, pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association, sont sur la frontière d'efficacité. Le RDCR de pembrolizumab en monothérapie est estimé à 80 736 €/QALY vs EXTREME et le RDCR de pembrolizumab en association est estimé à 129 400 €/QALY vs pembrolizumab en monothérapie.

Deux analyses en sous-population permettent de tenir compte d'une éventuelle restriction du remboursement de pembrolizumab sur la monothérapie.

- Dans la sous-population CPS $\geq$ 20 (environ 50% de la population d'analyse), les trois traitements composent la frontière d'efficacité. Le RDCR de pembrolizumab en monothérapie est estimé à 74 859 €/QALY vs EXTREME et le RDCR de pembrolizumab en association est estimé à 100 652 €/QALY vs pembrolizumab en monothérapie.
- Dans la population $1 \leq \text{CPS} < 20$, seuls EXTREME et pembrolizumab en association ont été comparés. Le RDCR de pembrolizumab en association vs EXTREME est estimé à 136 500 €/QALY. Il est à noter que cette analyse est exploratoire compte tenu de l'incertitude sur la significativité des effets relatifs modélisés (analyse *post-hoc* des données de l'essai KN048).

Ces analyses suggèrent que l'on retrouve, dans cette indication, un résultat observé dans d'autres indications de pembrolizumab : le surcoût à payer pour obtenir un gain de santé supplémentaire augmente lorsque le degré d'expression du PDL1 diminue. Ainsi, le surcoût associé à la substitution de pembrolizumab en association au protocole EXTREME passe de 83 374 €/QALY dans la population CPS $\geq$ 20 à 136 500 €/QALY dans la population $1 \leq \text{CPS} < 20$ (+62%).

L'analyse en sous population CPS $\geq$ 20 apporte également un éclairage sur le positionnement, en termes d'efficacité, de pembrolizumab en association et en monothérapie. Cette analyse suggère

une croissance importante des RDCR estimés sur la frontière d'efficience, passant d'environ 75 000 € (pembro_mono vs EXTREME) à environ 100 000 € (pembro_asso vs pembro_mono).

Toutefois, la comparaison de pembrolizumab association versus pembrolizumab en monothérapie reste incertaine pour trois raisons.

- L'effet traitement relatif sous-jacent n'a pas fait l'objet d'une analyse clinique robuste (comparaison non prévue au protocole).
- L'industriel n'a pas présenté une exploration rigoureuse de l'incertitude, en particulier probabiliste. La probabilité respective que les deux options avec pembrolizumab soient efficaces ne peut donc être évaluée correctement.
- Dans les analyses de sensibilité proposées, la présence de pembrolizumab en monothérapie sur la frontière d'efficience dépend de certains choix méthodologiques. En particulier, il devient faiblement dominé par pembrolizumab en association en prenant en compte les coûts associés aux 2^e lignes de traitement dans l'analyse CPS $\geq$ 20, conformément aux données d'efficacité appliquées dans le modèle. Ce résultat s'explique par les différences de coûts et de durées de traitements des 2^e lignes après une monothérapie versus l'association.

Enfin, plusieurs éléments peuvent limiter la transposabilité de ces résultats en vie réelle.

- La pertinence d'une demande différenciée selon le score CPS est entièrement dépendante de l'utilisation en routine du score CPS en France. L'industriel précise avoir mis en place un plan de formation massif sur ce score.
- Les résultats ne sont pas applicables à une population non éligible au protocole EXTREME ou à une population présentant un état de santé dégradé. En particulier, les données de l'essai KN048 mettent en évidence un effet retardé de l'immunothérapie, notamment lorsqu'elle est prise en monothérapie. Par ailleurs, certains patients ne sont pas éligibles à cétuximab en raison de leur état de santé, la monothérapie présente dans ce cas un meilleur profil de tolérance.
- Les résultats ne sont pas applicables aux cancers nasopharyngés (critère de non-inclusion dans l'étude KEYNOTE-048).
- Le non-respect de la durée de traitement maximale de 2 ans sous pembrolizumab augmenterait les RDCR associés à ce produit.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'impact budgétaire de pembrolizumab sur les dépenses de l'assurance maladie obligatoire à 3 ans dans les populations sollicitées au remboursement en tenant compte des demandes distinctes de remboursement pour pembrolizumab en association (CPS $\geq$ 1) et pour pembrolizumab en monothérapie (CPS $\geq$ 20).

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante portant sur l'estimation des durées de traitement qui génère une incertitude non explorée en analyse de sensibilité.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

La population cible de cette extension d'indication a été estimée à 6 233 patients avec des tumeurs qui expriment le PD-L1 avec un CPS $\geq$ 1, dont 3 149 patients avec des tumeurs qui expriment le PD-L1 avec un CPS $\geq$ 20.

Sous l'hypothèse de prix de [REDACTED] € TTC pour une dose de 100 mg, l'industriel estime un impact budgétaire associé à pembrolizumab dans cette extension d'indication de [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans pour [REDACTED] patients initiant un traitement par pembrolizumab en association ou en

monothérapie. Ainsi, ■ % des patients éligibles seraient traités en 1^{re} ligne par pembrolizumab en monothérapie ou en association au cours des 3 premières années suivant l'introduction du pembrolizumab dans la prise en charge du CETEC.

Les analyses de sensibilité réalisées montrent que le prix de pembrolizumab est la variable qui a le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire. Avec une diminution du prix de ■, l'impact budgétaire est ■ considérant les hypothèses du modèle.

Ces résultats sont toutefois à interpréter eu égard à l'incertitude générée par l'estimation des durées de traitement. En effet, considérant les choix retenus pour estimer les durées de traitement en 1^{re} ligne, l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé sans qu'il soit possible de quantifier cette potentielle sous-estimation en l'absence d'exploration de cette incertitude.

Par ailleurs, l'impact spécifique de l'introduction du pembrolizumab en 1^{re} ligne sur les coûts de prise en charge propre à chaque ligne de traitement permet d'appréhender les conséquences de l'arrivée du pembrolizumab sur la répartition des traitements entre ces deux lignes :

- L'impact budgétaire estimé uniquement sur les coûts de 1^{re} ligne est de ■ d'euros. Les dépenses supplémentaires induites par le coût d'acquisition de pembrolizumab sont, en partie, compensées par une réduction attendue des coûts d'acquisition et d'administration du cétuximab puisque le pembrolizumab devrait se substituer à des régimes à base de cétuximab (produit sur la liste en sus et avec une administration plus coûteuse).
- Sur les ■ patients qui initient un traitement de 1^{re} ligne, toutes stratégies confondues, ■ % initieront un traitement de 2^e ligne. Les coûts de prise en charge de la 2^e ligne représentent ■ d'euros de l'impact budgétaire total. L'introduction du pembrolizumab en 1^{re} ligne se traduit par un transfert des dépenses de l'immunothérapie de la 2^e vers la 1^{re} ligne, et, inversement, de celles associées au cétuximab de la 1^{re} ligne vers la 2^e ligne. L'impact spécifique à la 2^e ligne montre que les économies attendues sur le transfert de l'immunothérapie ne compensent pas celles associées au transfert du cétuximab en 2^e ligne.

Enfin, il est noté que l'analyse d'impact budgétaire est réalisée en se fondant sur une utilisation de pembrolizumab en monothérapie restreinte à la population CPS ≥ 20 qui n'est pas soutenue par les résultats de l'analyse de l'efficacité.

1.4. Conclusion de la commission

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

- Dans la population d'AMM (CPS ≥ 1), l'hypothèse à retenir est une même fonction paramétrique pour les options avec pembrolizumab, ainsi le RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME est estimé à 80 736 €/QALY et celui de pembrolizumab en association versus pembrolizumab en monothérapie est estimé à 129 400 €/QALY.
- L'efficacité est améliorée avec une augmentation du degré d'expression du PD-L1. Pour un degré d'expression caractérisé par CPS ≥ 20 (environ 50% de la population d'AMM), le RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME est réduit de -7% (74 859 €/QALY) et celui de pembrolizumab en association versus pembrolizumab en monothérapie est réduit de -22% (100 652 €/QALY).
- Pour les patients exprimant le PD-L1 avec un CPS compris entre 1 et 20, le RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME est de 136 500 €/QALY soit une augmentation de près de 40% vs EXTREME par rapport au RDCR vs EXTREME de la population CPS ≥ 1 retenue par la CEESP. Pembrolizumab en monothérapie n'a pas été évalué dans cette sous-population, ce qui ne permet pas de justifier sur le critère d'efficacité la revendication de l'industriel d'une restriction de remboursement de la monothérapie chez les patients exprimant faiblement le PD-L1.

- Le degré d'incertitude associé à ces résultats ne peut pas être estimé en l'absence d'analyses de sensibilité probabilistes. Pour autant, plusieurs analyses suggèrent que la monothérapie pourrait ne pas être efficiente lorsque certaines hypothèses du modèle sont modifiées.
- Sous l'hypothèse d'une utilisation restreinte du pembrolizumab en monothérapie aux patients ayant un score CPS $\geq$ 20, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans pour [REDACTED] patients recevant du pembrolizumab en 1^{re} ligne. L'impact budgétaire pour l'assurance maladie [REDACTED] avec une diminution de [REDACTED] du prix de pembrolizumab par rapport au prix retenu dans l'analyse.
- Dans cette indication, le pembrolizumab se substitue au protocole EXTREME à base de cétuximab, dont les coûts d'acquisition et d'administration sont déjà élevés et dont l'efficacité et l'impact budgétaire n'ont pas été évalués. Dans ces conditions, l'estimation de l'efficacité et de l'impact budgétaire du pembrolizumab sont caractérisés par un effet d'ancrage associé au prix du cétuximab.

Le mécanisme d'action systémique des immunothérapies se traduit par une multiplication des indications dans la prise en charge des cancers dont les impacts budgétaires attendus mettent en danger la soutenabilité et l'équité du système de santé. Le déploiement massif des immunothérapies dans le traitement du cancer justifierait la mise en place d'un mécanisme de régulation de leur prix qui ne soit pas fondé sur une approche par indication

1.5. Données complémentaires attendues

Un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de corroborer les résultats de l'analyse de l'efficacité dans le cadre d'une demande de réévaluation et renseigner la place du produit en vie réelle, notamment sur :

- la durée de traitement par pembrolizumab et les pratiques concernant la règle d'arrêt à 2 ans ;
- l'utilisation du score CPS pour orienter la prise en charge ;
- la place des deux options de pembrolizumab dans les différentes populations en fonction du score CPS ;
- la répartition du score ECOG parmi les patients recevant du pembrolizumab ;
- les effets sur la survie sans progression et sur la survie globale de l'adjonction des chimiothérapies à l'immunothérapie à court terme et à long terme.

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			
Analyse de la représentativité de la population simulée limitée par manque de données de comparaison sur les caractéristiques des patients en vie réelle en France.	-		
Non représentativité de la population simulée sur deux critères. Résultats non applicables à : - une population non éligible au protocole EXTREME ; - une population présentant un état de santé dégradé.	-		
Analyse en sous-populations CPS 1-19 cohérente avec les comparateurs envisagés par la demande de remboursement mais non documentée par des données cliniques robustes : analyse post-hoc.	-		
Choix de réaliser un modèle à deux bras pour évaluer l'efficience des 3 comparateurs retenus en analyse de référence reposant sur une hypothèse de transitivité insuffisamment justifiée.	-		
Absence de justification de la sélection de fonctions d'ajustement spécifiques à chaque bras dans les différentes analyses avec un impact très important de ce choix sur les résultats.		+	
Application d'une durée de traitement maximale de 2 ans pour pembrolizumab retenue dans les essais mais non reprise dans le RCP.	-		
Absence de prise en compte des traitements de 2 ^e ligne non conforme, introduisant une incohérence entre l'évaluation de l'efficacité (incluant l'effet des 2 ^e lignes) et des coûts (excluant les coûts de 2 ^e ligne).		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Non prise en compte de la désutilité associée aux EI dans l'analyse de référence, ce choix est testé via une autre méthode d'estimation des résultats de santé. L'impact seul de la prise en compte de ces désutilités est attendu faible.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Description insuffisante de la méthode de Lafuma pour exclure un possible double comptage entre les coûts de suivi issus de cette étude et les coûts de traitements.	-		
Validation			
Renversement des conclusions sur la SG entre l'essai clinique et le modèle à confirmer par des données de vie réelle à plus long terme (cf. une survie médiane plus importante sous pembrolizumab en monothérapie que sous pembrolizumab en association dans la population CPS ≥ 20 dans l'essai vs une survie globale après extrapolation plus importante sous pembrolizumab en asso vs pembrolizumab en monothérapie).	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Exploration de l'incertitude associée à l'analyse principale non conforme : absence d'analyse probabiliste intégrant les 3 comparateurs et des analyses déterministes non systématiquement réalisées vs le comparateur le plus proche sur la frontière d'efficience.		+	
Absence d'une analyse de sensibilité sur le prix de cétuximab	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix de l'essai KN 040 plutôt que KN 048 pour les caractéristiques des patients non justifié.	-		

Choix des sources pour les durées de traitement générant de l'incertitude (méthode non homogène, données exploratoires) et non testés en analyse de sensibilité		+	
Application d'une durée de traitement maximale de 2 ans pour pembrolizumab retenue dans les essais mais non reprise dans le RCP.	-		
Absence d'une analyse de sensibilité sur le prix de cétuximab	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description (sources industrielles)
Traitement	KEYTRUDA (pembrolizumab) solution injectable en sous-cutané (200 mg toutes les 3 semaines).
Laboratoire	MSD
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 13/11/2019 En monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de 1 ^{re} ligne des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .
Indication demandée au remboursement	Traitement de 1 ^{re} ligne des patients atteints d'un CETEC métastatique ou récidivant non résécable : - en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) si les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . - en monothérapie si les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 20 .
SMR revendiqué	SMR important
ASMR revendiquée	ASMR importante (II) en monothérapie ASMR modérée (III) en association
Statut particulier	Non
ATU	Non
Prix revendiqué	Coût pour une dose de 100 mg : [REDACTED]
Estimations - Population cible - Dépense moyenne/an/patient - Montants remboursables - CA annuel	Population cible : 6 233 patients PD-L1 (CPS ≥ 1), dont 3 149 patients PD-L1 (CPS ≥ 20). Dépense moyenne : [REDACTED] € Montants remboursables : [REDACTED] d'euros sur 3 ans CA : [REDACTED] d'euros par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	- Allemagne : [REDACTED] flc 50MG commercialisé et remboursé - Espagne : NA - Italie : [REDACTED] par flc 50MG / non commercialisé dans l'indication - Royaume-Uni : [REDACTED] par flc 50MG / non commercialisé dans l'indication

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; 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 antitumorale des lymphocytes T.
Pathologie Concernée	Les cancers de la tête et du cou (CTEC) sont les tumeurs malignes qui se développent dans la partie haute des voies respiratoires ou digestives incluant la cavité orale, le pharynx (75 %), le larynx (22 %), le nasopharynx et les fosses nasales (2 %), et les cavités sinusiennes (0,1 %). Plus de 90% des CTEC présentent une histologie de type épidermoïde (CETEC). Les facteurs de risques sont : l'alcool, le tabac et le portage d'un HPV. L'âge de survenue est compris entre 50 et 64 ans, et près d'un tiers des patients présentent des comorbidités importantes de type cardiovasculaires, respiratoires, digestives ou encore du diabète, ainsi que des difficultés psychosociales qui doivent être gérées tout au long du parcours de soins. Les CTEC se situent au 5^e rang des cancers les plus fréquents en France. Près de 17 700 nouveaux cas ont été estimés en France en 2018. Environ 60% de ces cancers sont diagnostiqués à un stade localement avancé et 10% à un stade métastatique. La rechute loco-régionale constitue la principale cause d'échec du traitement curatif avec un taux de survenue de 30 à 40% dans les deux ans. De plus, 20 à 30% des patients développent des métastases à distance. En situation métastatique ou de rechute non résécable, la médiane de survie est d'environ 10 mois. Les CTEC conduisent chaque année à plus de 4700 décès en France.
Prise en charge Thérapeutique	- En 1^{re} ligne : une chimiothérapie est recommandée. Le traitement de référence reconnu par les recommandations françaises, européennes et américaines depuis 2008 est le protocole EXTREME associant le cétuximab (ERBITUX) et deux chimiothérapies, sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et le 5FU, suivi d'une maintenance par cétuximab en monothérapie. - En 2^e ligne, après échec du traitement par le régime EXTREME, une immunothérapie par nivolumab peut être proposée. La 2^e ligne ne concerne que 50% des patients, en raison de l'altération de l'état général des patients ou de leur décès.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de référence en 1^{re} ligne chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1, que ce soit en monothérapie chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS ≥ 20 ou en association à la chimiothérapie chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS ≥ 1.

Objet	Description (source industrielle)
Lecture du test PD L1 associé à la place du traitement	La mise en œuvre d'un test PD-L1 fondé sur l'estimation d'un score CPS est propre à cette nouvelle indication. La formation des pathologistes français à ce nouveau processus d'interprétation est en cours. Au moment de l'évaluation, 41 experts ont été formés afin de participer à la formation de leurs confrères. Fin janvier 2020, 383 pathologistes exerçant dans 70% des laboratoires impliqués dans le diagnostic des cancers ORL (137/196) ont participé à des ateliers de formation. De nouveaux ateliers sont programmés, l'objectif est de former tous les laboratoires français à la lecture du test PD-L1 selon le score CPS et entre 450 et 480 pathologistes. En décembre 2019, cette lecture serait effectuée en routine chez 45% des patients atteints d'un CETEC (étude de marché conduite auprès d'un panel de 50 cliniciens ORL et 56 pathologistes ORL).

3.3. Essais cliniques en cours

L'industriel mentionne 4 essais cliniques en cours dans le CETEC susceptibles de donner lieu à des demandes d'extension dans les 3 années à venir (cf. dossier déposé à la Commission de la Transparence).

Il précise que de nombreuses études évaluant pembrolizumab seul ou en association à un autre traitement sont en cours dans différents organes et que 2 demandes sont en cours d'évaluation par l'EMA (une concerne une extension dans le cancer bronchique et l'autre dans le cancer de l'œsophage).

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

Contexte :

- demande d'extension d'indication en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de 1^{re} ligne des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.
- demande d'extension d'indication en monothérapie dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un CETEC métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 20 . L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif Evaluer l'efficience de l'introduction du pembrolizumab en 1 ^{re} ligne de traitement du CETEC R/M, selon le niveau d'expression du PD-L1 CPS : - En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CETEC R/M dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 20, - En association dans le traitement des patients adultes atteints d'un CETEC R/M dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.	L'échange technique a conduit à redéfinir l'objectif de l'évaluation. L'objectif de l'évaluation est, d'une part, d'évaluer l'efficience du pembrolizumab en 1 ^{re} ligne de traitement du CETEC R/M et, d'autre part, d'évaluer l'efficience du pembrolizumab selon le niveau d'expression du PDL1 ($1 \leq \text{CPS} < 20$; $\text{CPS} \geq 20$) et en considérant une restriction d'indication de pembrolizumab en monothérapie aux patients exprimant PDL1 avec $\text{CPS} \geq 20$. Cet objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et permet de documenter l'efficience du pembrolizumab dans le cadre des demandes de remboursements distinctes pour pembrolizumab en association et en monothérapie. L'analyse de référence réalisée par l'industriel à la suite de l'échange technique répond à cet objectif.
Choix structurants Type d'analyse : ACE + ACU Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients) Horizon temporel : à durée déterminée. Actualisation : 2,5% <i>Analyse de sensibilité : Pembro asso: 0% RDCR -5% ; 4% RDCR +3% pour la population $\text{CPS} \geq 1$; 0 % RDCR -8% ; 4% RDCR +5% pour la population $\text{CPS} \geq 20$; 0% RDCR -4% ; 4% RDCR +2% pour la population $\text{CPS} 1-19$. Pembro mono vs EXTREME (si non dominé) : 0 % RDCR -3% ; 4% RDCR +2% pour la population $\text{CPS} \geq 20$</i>	Conforme Acceptable Acceptable compte tenu de la pathologie et des effets anticipés du produit. Conforme.
Population d'analyse : Patients atteints d'un CETEC métastatique ou récidivant non résécable, naïfs de traitement par chimiothérapie avec un score CPS ≥ 1 . Sous-populations d'analyse : - Patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS 1 à 19 ; - Patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS ≥ 20.	Conforme à l'indication d'AMM et aux indications revendiquées pour le remboursement en association et en monothérapie.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Options comparées Interventions - Pembrolizumab en association dans les 3 analyses - Pembrolizumab en monothérapie dans 2 (CPS ≥ 1 et CPS ≥ 20) Comparateurs : EXTREME <i>Analyse de sensibilité : inclusion de EXTREME, Cétuximab + sels de platine + Docétaxel (TPEX), Cétuximab + sels de platine + taxane (paclitaxel), Cétuximab + sels de platine.</i> - CPS ≥ 20 : Frontière d'efficience (FE) non modifiée par rapport à l'AR. Le RDCR de pembrolizumab en association vs pembrolizumab en monothérapie est de 175 663€/QALY. Le RDCR de pembrolizumab en association vs EXTREME est de 52 764€/QALY. Le RDCR de pembrolizumab en monothérapie vs EXTREME est de 31 662€/QALY. - CPS ≥ 1 : FE constituée de pembrolizumab en association à la chimiothérapie et en monothérapie ainsi que TPEX. Le RDCR de pembrolizumab en association : 177 197€/QALY vs en monothérapie. Le RDCR de pembrolizumab en monothérapie : 47080€/QALY vs TPEX. - CPS 1 à 19 : FE constituée de cétuximab + Platine, TPEX et pembrolizumab en association. Le RDCR de pembro en association est de 86 067 €/QALY vs TPEX.	Choix acceptable considérant les données disponibles. - EXTREME est le traitement standard en France (60% des patients). - Compte tenu des données disponibles, la méta-analyse en réseau nécessaire pour évaluer l'efficacité relative de tous les comparateurs serait peu robuste avec des résultats fragiles. - Une analyse en scénario multicomparateurs est présentée par l'industriel. Choix des comparateurs dans l'analyse « tous comparateurs » : cohérent avec les recommandations et les pratiques. A noter, que le choix d'un comparateur unique (EXTREME) conditionne la portée des conclusions.
Modélisation	
Population simulée : Cohorte ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai KN048 (n=882 dont 28,9% européens). Analyse de la représentativité par rapport à une étude française EPICORL (analyse descriptive des cas de CETEC survenus entre 2008 et 2012 portant sur 131 965 cas prévalents identifiés dont la trajectoire a été suivie jusqu'au décès à l'hôpital ou censure en 2008-2013). Référence à d'autres études pour interroger la représentativité sur l'exposition au tabac, le score ECOG et le statut HPV.	Analyse de la représentativité limitée eu égard aux données disponibles. Considérant les critères d'inclusion, l'évaluation n'est pas transposable à des patients ayant un état de santé dégradé ou non éligible à un traitement par EXTREME. Ces patients n'ont pas été inclus dans l'essai et il n'est donc pas possible d'explorer l'impact attendu de ces facteurs sur les effets des traitements.
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 KN 048).	Acceptable
Evènements intercurrents	

Arrêt de traitement : données observées dans l'essai KN048 et règle d'arrêt pour pembrolizumab.

Effets indésirables : EI de grades ≥ 3 avec un seuil d'incidence $\geq 2\%$ (ou 1% si EI chronique) dans au moins un des bras de l'essai KN048.

Traitement de 2^{de} ligne : non pris en compte.

Analyses de sensibilité :

- *Estimation des arrêts de traitement sur la SSP (sans règle d'arrêt) : CPS ≥ 20 RDCR pembro asso vs EXTRME+13% ; Pembro mono faiblement dominé ; CPS ≥ 1 : pembro asso vs EXTREME RDCR + 20%, pembro mono faiblement dominé ; CPS 1-19 : 0%*
- *Prise en compte des 2^e ligne selon la répartition des traitements observée dans l'essai KN048 Pembro asso : RDCR -4%, de -20% et de -6% respectivement dans les analyses CPS ≥ 1 ; CPS ≥ 20 et CPS 1 à 19) ; pembro mono : CPS ≥ 20 : faiblement dominé ;*
- *Prise en compte des 2^e ligne selon l'avis des experts : pembro asso : RDCR variant de -6%, de -22% et de -8% respectivement dans les analyses CPS ≥ 1 ; CPS ≥ 20 et CPS 1 à 19), Pembro mono : CPS ≥ 20 faiblement dominé*
- *Prise en compte des 2^e ligne avec les durées observées dans l'évaluation du nivolumab en 2^e ligne, Pembro asso RDCR variant de -8%, de -22% et de -14% respectivement dans les analyses CPS ≥ 1 ; CPS ≥ 20 et CPS 1 à 19) ; CPS ≥ 20 : RDCR : 4%.*

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 10 ans

Cycles : 1 semaine (avec correction intra cycle à chaque point de temps).

Hypothèses d'extrapolation :

Modèle en 2 morceaux : courbes KM observées puis Courbes KM ajustées et extrapolées par une distribution statistique.

Analyses de sensibilité :

- *durée de simulation à 15 ans : Pembro asso : RDCR-12%, RDCR -16% et RDCR +2 respectivement dans les analyses CPS ≥ 1 ; CPS ≥ 20 et CPS 1 à 19) ; pembro mono CPS ≥ 20 : +1%*
- *arrêt de l'efficacité de pembrolizumab à 5 ans (RDCR 0% dans toutes les analyses).*

Arrêts de traitement : méthodologie acceptable. Règle d'arrêt dans le RCP à progression ou toxicité. Règle d'arrêt à 2 ans acceptée dans les recommandations.

Effets indésirables : méthodologie acceptable.

Traitement de 2^e ligne : l'intégration des 2^e ligne était cohérente avec les données d'efficacité modélisée en analyse de référence, la non prise en compte des 2^e ligne n'est pas justifiée (référence à une demande de la HAS non formulée). Ce choix est conservateur pour l'analyse de référence sur la population CPS ≥ 1 mais il modifie les résultats de l'analyse sur la population CPS ≥ 20 . Pembrolizumab en monothérapie n'est plus sur la FE.

Durée de simulation : acceptable compte tenu les données disponibles et l'incertitude générée par l'augmentation de la durée de simulation.

Durée des cycles : adaptée aux fréquences d'administration et à l'évolution de la pathologie

Hypothèses d'extrapolation : adaptées aux données disponibles.

La démarche suivie pour l'extrapolation est conforme méthodologiquement. L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement après arrêt reste incertaine, mais ce choix est testé. Il n'a pas d'impact.

Estimation des courbes de survie

Source de données : essai KN048, phase III multicentrique (229 centres dans 37 pays ; 59 centres en Europe), de supériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparant pembrolizumab en monothérapie ou en association par rapport au traitement standard (protocole EX-TREME association cétuximab + platine + 5FU). Le cross-over n'était pas autorisé.

Résultats : 882 patients ont été randomisés (1 :1 :1) ; durée médiane de suivi : 13 mois sous pembrolizumab en association, de 11,5 mois sous pembrolizumab en monothérapie et de 10,7 mois dans le groupe contrôle.

Chez les patients présentant un score CPS ≥ 1

- Pembro_asso vs EXTREME :

SG HR= 0,65, p= (IC95% [0,53 ; 0,80], p=0,000028). Médiane de SG est de 13,6 mois (IC95% [10,7 ; 15,5]) pour pembro_asso vs 10,4 mois (IC95% [9,1 ; 11,7]) pour EXTREME.

SSP : HR= 0,82 (IC95% [0,67 ; 1,00], p=0,02286). Médianes de SSP : 5,0 mois (IC95% [4,7 ; 6,2]) pour pembro-asso vs 5,0 mois (IC95% [4,8 ; 5,8]) EXTREME.

-Pembro mono vs EXTREME :

SG : HR=0,78 p= (IC95% [0,64 ; 0,96], p=0,00855). Médiane de SG : 12,3 mois (IC95% [10,8 ; 14,9]) pour pembro mono et de 10,3 mois (IC95% [9,0 ; 11,5]) pour EXTREME.

SSP : HR=1,16 p= (IC95% [0,96 ; 1,39,])

Score CPS compris entre 1 et 19 : analyses post-hoc suggérant un bénéfice en survie : SG HR 0,71 (IC95% = 0,54 – 0,94) ; un gain en médiane de survie de 2,8 mois (12,7 mois vs 9,9 mois).

Dans le sous-groupe des patients présentant un score CPS ≥ 20

-Pembro en asso vs EXTREME :

SG : HR=0,60 (IC95% [0,45 ; 0,82], p=0,00044). Médiane de SG : 14,7 mois (IC95% [10,3 ; 19,3]) pour pembro en asso et de 11,0 mois (IC95% [9,2 ; 13]) pour EXTREME.

SSP : HR=0,73 (IC95% [0,55 ; 0,97], p=0,01622) en faveur de pembro en asso, non significatif. Médianes de SSP : 5,8 mois (IC95% [4,7 ; 7,6]) pour pembro en asso vs 5,2 mois (IC95% [4,8 ; 6,2]) pour EXTREME.

-Pembro en mono vs EXTREME :

HR = 0,58 ; (IC 95% : 0,44 ; 0,78). Médiane de SG : 14,9 mois vs 10,7 mois pour EXTREME.

SSP : différence non statistiquement significative (HR = 0,99 ; IC 95% : 0,75 ; 1,29).

Méthode de construction des courbes

Hypothèse de non-proportionnalité, choix du modèle d'ajustement indépendant dans les 2 bras.

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

Sources clairement présentées : essai KN048 non réalisé pour comparer pembrolizumab en monothérapie et en association. Essai non conçu pour comparer pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association. L'hypothèse de transitivité est soutenue par le contexte de réalisation de l'essai. Néanmoins, le choix d'utiliser les données brutes pour alimenter 2 modèles distincts pour les populations CPS 1 et CPS 20 : l'un comparant pembrolizumab en monothérapie a EXTREME et l'autre pembrolizumab en association a EXTREME n'est pas méthodologiquement acceptable.

La comparaison des courbes KM pour pembrolizumab en monothérapie à pembrolizumab en association est une comparaison indirecte. Une justification étayée de la robustesse de la méthode de comparaison était attendue.

Hypothèse de non-proportionnalité acceptable au regard des courbes des risques log-cumulés.

La méthode de sélection des modèles paramétriques indépendamment pour chaque bras dans les différentes analyses n'a pas été justifiée et ce n'est pas ce qui est recommandé. La crédibilité des choix indépendant aurait dû être discutée au regard de son impact sur l'évolution des différentiels de SG au cours du temps. Une analyse de sensibilité retenant une même fonction (paramétrée indépendamment compte tenu du rejet de l'hypothèse de proportionnalité) aurait dû être proposée. Les analyses de sensibilité réalisées sur le choix des fonctions indépendamment montre l'impact majeur du choix de la fonction paramétrique modélisant la SG.

Population CPS 1 à 19 : Données issues d'une analyse post-hoc, cette analyse est exploratoire.

Courbes de survie SSP et SG estimées par :

- données observées (courbe de Kaplan-Meier) jusqu'à la semaine 52 pour la SSP et la semaine 80 pour la SG (point de temps défini à partir du test de Chow et du nombre d'événements restant) ;
- puis ajustement par une fonction paramétrique des données observées sur la période postérieure aux temps de découpage.

Sous-population	Paramètre	Distribution retenue en AR	En analyse de sensibilité
CPS $\geq$ 1	Pembrolizumab Mono – SG	Exponentielle	Log-logistique RDCR pembro asso vs mono: 46% Modifie la FE : pembro mono
	Pembrolizumab Combo – SG	Log-normale	Exponentielle RDCR pembro asso vs mono : 72% Modifie la FE : pembro mono
	EXTREME – SG	Log-logistique	Exponentielle RDCR pembro asso : -4%
	Pembrolizumab Mono – SSP	Exponentielle	Log-normale RDCR : 0%
	Pembrolizumab Combo – SSP	Exponentielle	Log-logistique RDCR pembro asso : -2%
	EXTREME – SSP	Exponentielle	Gompertz RDCR pembro asso : 0%
CPS $\geq$ 20	Pembrolizumab Mono – SG	Exponentielle	Log-logistique RDCR pembro asso vs mono: +891% RDCR pembro mono : -18%
	Pembrolizumab Combo – SG	Exponentielle	Log-normale RDCR : pembro asso -29% Modifie la FE pembro mono Faiblement dominé.
	EXTREME – SG	Log-logistique	NA
	Pembrolizumab Mono – SSP	Exponentielle	NA

CPS 1 -19	Pembrolizumab Combo – SSP	Exponentielle	Log-logistique RDCR pembro asso : -10% RDCR pembro mono 0%
	EXTREME – SSP	Exponentielle	NA
	Pembrolizumab Combo – SG	Exponentielle	NA
	EXTREME – SG	Log-logistique	NA
	Pembrolizumab Combo – SSP	Exponentielle	NA
	EXTREME – SSP	Exponentielle	NA

Analyses de sensibilité : choix du modèle paramétrique cf. tableau ci-dessus.

Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents

Durées de traitement : données observées issues de l'essai KN048.

Fréquences d'EI : estimation de la fréquence de survenue à partir des taux d'événements observés dans l'essai KN048.

Durée de traitement : conforme

Fréquence d'EI : conforme

Analyses de sensibilité :

- Ajustement des fréquences totales simulées sur les fréquences observées d'EI pour chaque comparateur : CPS ≥ 1 pembro asso RDCR +11% et npembro mono sur la FE. ; CPS ≥ 20 RDCR pembro asso : 7%, RDCR pembro mono -1% ; CPS 1-19 : RDCR +4%.
- Durées de traitement SSP sans règle d'arrêt : CPS ≥ 1 pembro asso RDCR +20% ; CPS ≥ 20 RDCR pembro asso : 13%, pembro mono faiblement diminué ; CPS 1-19 : RDCR +0%.

Valorisation de l'utilité

Scores associés aux états de santé SSP et post-progression estimés par EQ-5D-3L (essai KN 048).

Application d'utilités moyennes avant et après progression déterminées à partir des résultats EQ-5D-3L des patients inclus dans KN 048.

Les scores d'utilité en SSP sont indépendants du traitement reçu.

Utilité pré-progression : 0,764

Utilité post progression : 0,676.

Choix de ne pas prendre en compte les EI insuffisamment justifié considérant les données disponibles. Cependant, la non prise en compte des EI seule (sans délai avant décès) est attendue avoir peu d'impact sur les résultats eu égard aux données intégrées dans l'analyse de sensibilité fondée sur une approche combinée.

Désutilité associée aux EI non prise en compte pour éviter tout risque de double compte.

Analyses de sensibilité :

- *approche fondée sur un modèle de régression prenant en compte le statut de la maladie pré/post progression, la survenue d'EI et délai avant décès*
CPS ≥ 1 : modification FE avec pembro mono sur la FE ; pembro asso RDCR +2% ;
CPS ≥ 20 RDCR pembro asso : +10%, pembro mono RDCR -11% ;
CPS 1-19 : pembro asso RDCR -12 %.

Valorisation des coûts

- Coûts des traitements de 1^{re} ligne : test PDL1 pour pembrolizumab, acquisition, administration, suivi spécifique aux traitements non pris en compte dans les coûts de suivi de la pathologie. Durée de traitements issus de l'essai KN048. Valorisation : ENCC2016.
- Coûts liés aux EI, au suivi et aux soins palliatifs : étude de coût française Lafuma, 2019.

Analyses de sensibilité sur

- *prix de pembrolizumab :*

CPS ≥ 1 : prix █████ % modification FE avec pembro mono référence ; pembro asso RDCR -15% ; prix █████ %, modification FE avec pembro mono sur la FE ; pembro asso RDCR -13% ; prix █████ % modification FE avec pembro mono sur la FE ; pembro asso RDCR -10%
CPS ≥ 20 : prix █████ % : RDCR pembro asso : -12%, pembro mono RDCR -76% ; prix -40% : RDCR pembro asso : -10%, pembro mono RDCR -61% ; prix █████ % : RDCR pembro asso : -6%, pembro mono RDCR -38% ;
CPS 1-19 : prix : █████ % : pembro asso RDCR -83 %, prix █████ % : pembro asso RDCR -66% ; Prix █████ % : pembro asso RDCR -41%

Validation

Validation interne : Vérification des données, des formules, tests extrêmes de cohérence et validation des survies simulées par rapport aux survies observées dans KN048.

Validation externe : Mise en perspective de la SG simulée dans le bras comparateur avec des données de SG observées en vie réelle (étude EPICORL).

Validation croisée : N/A

Sources explicitées et méthode correctement décrite.

Coût de transport associés à l'administration non pris en compte.

Absence de discussion sur un possible double compte entre les coûts de suivi issus de l'étude de Lafuma et les coûts associés aux traitements.

Validation interne et externe conformes au vu des données disponibles

Les simulations du modèle auraient pu être comparées aux données de survies observées dans l'essai KN048 à différents points de temps afin de vérifier la cohérence des ajustements proposés.

La survie médiane est meilleure sous pembrolizumab en monothérapie que sous pembrolizumab en association dans l'essai. La modélisation inverse ce résultat en générant une survie moyenne plus favorable à pembrolizumab en association sur 10 ans. Les choix d'extrapolation, techniquement justifiés et pouvant être soutenus par un effet potentialisé de l'immunothérapie après une chimiothérapie, reste à confirmer.

Concernant la validation croisée, une discussion sur la cohérence des études en cours d'évaluation et sur les principales différences aurait pu être proposée.

Analyse de l'incertitude

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

Une analyse de scénario tous comparateurs avec analyses de sensibilité déterministes et probabiliste a été conduite dans chacune des 3 populations.

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

Les analyses de sensibilité présentées couvrent la plupart des sources d'incertitude mais elles ne sont pas réalisées selon une méthodologie conforme aux recommandations. Les analyses probabilistes sont conduites 2 à 2 et les analyses déterministes ne sont pas systématiquement conduites vs le comparateur le plus proche (cf. analyse CPS ≥ 20).

L'efficacité du pembrolizumab est associée aux coûts de prise en charge par cétuximab (administration + acquisition), a minima, une analyse sur le prix de cétuximab aurait pu être produite.

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

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif initial de l'analyse présentée par l'industriel est d'évaluer l'efficience de l'introduction du pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable (CETEC R/M), selon le niveau d'expression du PD-L1 CPS.

- En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 20 .
- En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

Analyse HAS

Le périmètre de remboursement revendiqué par l'industriel pour pembrolizumab ne correspond pas à l'indication de l'AMM puisqu'il restreint l'indication en monothérapie aux patients exprimant PDL1 ≥ 20 .

Pour être cohérent avec ce choix de revendication, deux évaluations distinctes étaient présentées dans le dossier initialement déposé auprès de la CEESP, dont les objectifs respectifs étaient d'évaluer l'efficience du :

- pembrolizumab en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 20 ;
- pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

A la demande du SEESP, l'objectif de l'évaluation a été redéfini en cohérence avec les données de l'essai, l'AMM et les demandes de remboursements.

L'objectif de l'évaluation est, d'une part, d'évaluer l'efficience du pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable (CETEC R/M) et, d'autre part, d'évaluer l'efficience du pembrolizumab selon le niveau d'expression du PDL1 ($1 \leq \text{CPS} < 20$; $\text{CPS} \geq 20$) et en considérant une restriction d'indication de pembrolizumab en monothérapie aux patients exprimant PDL1 avec $\text{CPS} \geq 20$.

L'analyse de référence présentée par l'industriel à la suite de l'échange technique répond à cet objectif.

5.2. Choix structurant

Le Tableau 1 rapporte les choix structurant tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence.

Tableau 1. Choix structurant tels que présentées par l'industriel

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	-
Horizon temporel	A durée déterminée de 10 ans	A durée déterminée de 15 ans
Actualisation	2,5%	0% et 4%
Population d'analyse	Patients atteints d'un CETEC métastatique ou récidivant non résécable, naïfs de traitement par chimiothérapie avec un score CPS≥1. Sous-populations d'analyse : - Patients dont la tumeur exprime le PD-L1 selon un CPS de 1 à 19 et pouvant recevoir uniquement pembrolizumab en association ; - Patients dont la tumeur exprime le PD-L1 selon un CPS≥20 et pouvant recevoir pembrolizumab en monothérapie ou en association.	-
Comparateurs	Comparateurs définis par rapport à l'essai clinique KN 048 : Pembro_asso (pembro + sels de platine + 5-FU) Pembro_mono (PDL1 CPS ≥ 20 et CPS ≥ 1 uniquement) Cetuximab + sels de platine+5-FU (régime EXTREME)	Comparateurs ajoutés : TPEX (cétuximab + sels de platine + docétaxel cétuximab + sels de platine + taxane (paclitaxel) cétuximab + sels de platine

Focus sur le choix des comparateurs

Les recommandations émises par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), l'*European Head and Neck Society* (EHNS), l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et l'*European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) ont été utilisées pour identifier l'ensemble des comparateurs potentiels.

Tableau 2. Traitements recommandés en 1^{re} ligne dans le traitement des CETEC M/R

ESMO 2010	NCCN 2018
Protocole recommandé : - Cetuximab + sels de platine* + 5-FU : EXTREME Protocoles alternatifs : en cas d'intolérance à une polychimiothérapie - Monothérapies par cetuximab, méthotrexate, taxane	Protocole recommandé : - Cetuximab + sels de platine* + 5-FU : EXTREME Protocoles alternatifs : - Cetuximab + sels de platine* + taxane - Cetuximab + sels de Platine* - Sels de Platine* + 5-FU - Sels de Platine* + taxane - Monothérapies de cetuximab, Sels de platine*, taxane, 5-FU, méthotrexate

*sels de platine : carboplatine ou cisplatine

Tableau 3. Sélection des comparateurs pour l'analyse de référence vs l'analyse tous comparateurs

Options thérapeutiques	Utilisation en pratique courante		Justification	Inclusion	
	Avis experts	Étude de marché ¹		AR	AS
Régime EXTREME*	██████%	Majoritaire ██████	Traitement standard recommandé Bras contrôle de l'essai KEYNOTE 048	Oui	Oui
Cétuximab + sels de platine + taxane	██████%		Protocole recommandé. Régime avec docétaxel (TPEX) récemment évalué en France (utilisation en vie réelle). Régime avec paclitaxel (faible utilisation en France selon avis d'experts).	Non	Oui
Cétuximab + sels de platine			Protocole recommandé Utilisation en vie réelle, si intolérances au 5-FU	Non	Oui
Sels de platine + 5-FU	██████%		Protocole recommandé Seulement en 2 ^e intention si réaction à cé-tuximab selon avis d'experts.	Non	Non
Sels de platine + taxane				Non	Non
Monothérapie -Cétuximab -Méthotrexate -Taxane	Exceptionnel	Non prescrit	Protocole recommandé en cas d'intolérance à une polychimiothérapie Pas de données comparatives publiées dans l'indication. Non attendu être sur la frontière d'efficacité considérant les données disponibles.	Non	Non

* Le protocole EXTREME est composé de cétuximab + sels de platine + 5-FU

Analyse HAS

Type d'analyse

Le choix d'une analyse de référence 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.

Le choix d'une perspective restreinte au système de santé est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

¹ Une étude de marché a été conduite en 2019 par MSD. Il s'agit d'une étude quantitative conduite par Axess Research entre septembre et octobre 2019. Elle a été réalisée auprès de 50 professionnels de santé (oncologues, radiothérapeutes et ORL) prenant en charge les cancers tête et cou en France. Au total 40 patients diagnostiqués au stade métastatique ont reçu une première ligne de traitement systémique.

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.

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'AMM obtenue, les analyses en sous-populations sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de pembrolizumab en association et pembrolizumab en monothérapie en cohérence avec les deux demandes de remboursement distinctes.

La demande de remboursement pour pembrolizumab en monothérapie étant plus restrictive que l'AMM, les comparateurs disponibles ne sont pas les mêmes pour les patients dont la tumeur exprime le PDL1 avec un score CPS ≥ 20 et ceux l'exprimant avec un score CPS compris entre 1 et 19.

Comparateurs

Dans l'évaluation initialement déposée par l'industriel, l'analyse de référence incluait des régimes supplémentaires comme comparateurs (Cétuximab + sels de platine + taxane ; Cétuximab + sels de platine, sel de platine + 5FU, sel de platine + taxane). Cette analyse tous comparateurs nécessite une méta-analyse en réseau (MAR) pour évaluer les effets traitements relatifs de chaque régime.

Considérant les données disponibles, l'information sur l'efficacité relative entre les traitements qui peuvent être administrés en vie réelle a été considérée par la HAS comme trop fragile pour fonder une analyse de l'efficacité (nombreuses hypothèses d'équivalence entre les traitements non validées, forte hétérogénéité des essais). Au vu du travail qui aurait été nécessaire sur la MAR pour conforter les estimations d'effet relatif, sans qu'il soit possible d'assurer l'obtention d'estimations plus robustes, il a semblé préférable de recentrer l'analyse de référence sur le protocole EXTREME pour deux raisons :

- Ce choix permet de produire une analyse de référence uniquement fondée sur des données comparatives directes avec pembrolizumab (cf. meilleur niveau de preuve).
- Le protocole EXTREME est le traitement le plus utilisé en France (60% à 80% selon avis d'experts).

A la demande de la HAS, l'analyse de référence a été centrée sur un seul comparateur. Retenir l'essai comme seule source de données est attendu permettre de documenter les résultats de l'introduction du pembrolizumab en monothérapie ou en association dans la population des patients éligibles au protocole EXTREME (traitement le plus utilisé en France).

Cette restriction limite la portée des conclusions, puisque l'évaluation de l'efficacité de pembrolizumab est restreinte à une population de patients éligibles au protocole EXTREME. Néanmoins, l'analyse en scénario incluant les autres comparateurs permet de discuter de l'impact attendu sur les résultats d'une analyse centrée sur un comparateur unique.

Pour ce qui est du choix des comparateurs dans l'analyse multicomparateurs, l'exclusion de comparateurs potentiels, n'incluant pas de cétuximab répond à la demande de la HAS. Ces traitements ne sont pas proposés en 1^{re} intention chez des patients comparables à ceux inclus dans l'essai KN 048 et, par ailleurs, les données relatives à ces traitements fragilisées la robustesse de la MAR.

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description des populations simulées

L'évaluation repose sur la simulation de trois cohortes caractérisées par le niveau d'expression du PDL1 : les patients $\text{CPS} \geq 1$, les patients $1 \leq \text{CPS} < 20$ et les patients ≥ 20 .

Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle correspondent à celles des patients de l'essai clinique Keynote 048 (KN048) incluant au total 882 patients dont 28,9% européens (59 centres en Europe dont Italie, UK, Espagne, Allemagne, Suisse, Pays-Bas). L'étude KN048 n'incluait pas de sites français.

Les patients éligibles étaient des adultes (hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus présentant :

- un CETEC (oropharynx, cavité orale, hypopharynx et larynx - patients exclus si nasopharynx) confirmé histologiquement ou cytologiquement, incurable par un traitement loco-régional et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour une maladie récidivante ou métastatique (traitement systémique administré dans le cadre d'un traitement multimodal pour une maladie localement avancée avec une distance de plus de 6 mois) ;
- une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1, telle qu'évaluée radiologiquement par l'investigateur,
- un tissu tumoral disponible pour déterminer le seuil d'expression de PD-L1 par immunohistochimie,
- un statut de performance ECOG de 0 ou 1,
- un résultat du test HPV par immunohistochimie de la protéine p 16 disponible pour les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx (les patients souffrants d'un cancer de la cavité orale, hypopharynx, ou larynx étaient considérés comme HPV négatifs).

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients de l'essai KN048 (N=882 patients) ont été comparées à celles de l'étude française EPICORL (Tableau 5).

L'étude EPICORL, évaluant le fardeau des CETEC en France, est une analyse descriptive des cas de CETEC survenus entre 2008 et 2012. Il s'agit d'une étude exhaustive des patients diagnostiqués avec un CETEC et hospitalisés pour leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. Cette étude porte sur 131 965 cas prévalents de CETEC entre 2008-2012 en France métropolitaine dont la trajectoire a été suivie jusqu'au décès à l'hôpital ou jusqu'à la fin de l'étude.

Tableau 4. Caractéristiques des patients dans les essais KN 048 et EPICORL

Source	KN048 (n=882)				EPICORL
	Pembro mono N= 301	Pembro asso N= 281	EXTREME N=300	Population entière*	
Age médiane (extrêmes)	62,0 (22 à 94)	61 (20 à 85)	61,0 (24 à 84)	61,34	61,0 (54 à 71)
Sexe masculin (%)	83,1	79,7	87	83,34	79,4
Statut tabagique (%)					
Jamais	20,6	20,3	21,3	20,74	-
Ancien	61,8	59,8	64,3	62,02	-
Actuel	17,6	19,9	13,7	17,00	-
Exposition tabac %					34
Statut HPV %					
Positif	20,9	21,4	22,3	21,53	-
Négatif	79,1	78,6	77,7	78,46	-

Localisation de la 1 ^{re} tumeur, %					
Cavité orale	26,7	28,8	29,8	28,42	37,0
Larynx	24,1	16,1	19,9	20,12	26,4
Hypopharynx	12,4	15,4	12,8	13,49	14,5
Oropharynx	36,8	39,5	37,3	37,83	22,1

*Méthode : moyenne pondérée des trois populations (Pembrolizumab en monothérapie, Pembrolizumab + chimiothérapie, Contrôle)

Concernant 4 caractéristiques, les données des seuls patients européens ont été retenues. Ces caractéristiques sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Caractéristiques des patients modélisés à partir des seuls patients européens

Paramètre	Valeur moyenne
Age (années)	60,77
Poids (kg)	69,37
Surface corporelle (m ²)	1,60
Parts des femmes	16,7%

La comparaison avec les données d'EPICORL montre une cohérence avec la population simulée sur l'âge et le % des hommes. Des différences apparaissent sur le statut tabagique et la localisation de la tumeur.

Concernant l'exposition au tabac, l'industriel fait référence à deux autres études :

- L'étude en vie réelle ICARE. Cette étude porte sur une cohorte française de 1 833 patients masculins atteints de cancer de l'hypopharynx et du larynx, tous stades confondus, diagnostiqués entre 2001 et 2007. Dans cette étude, le pourcentage de patients fumeurs actuels ou anciens fumeurs était plus élevé avec 97,3%. Considérant les caractéristiques de cette étude, il est attendu que l'exposition au tabac chez les patients atteints de CETEC en France soit inférieure à celle rapportée dans l'étude ICARE.
- Une étude menée par le consortium international de l'épidémiologie des CTEC (INHANCE, 2019), ayant inclus plus de 1300 patients français atteints de cancers de la cavité orale et du pharynx, rapporte un taux de 21% de non-fumeurs.

Eu égard à ces données, l'industriel estime que la proportion de patients fumeurs ou anciens fumeurs dans l'essai KN048 est cohérente avec les données en vie réelle.

L'étude EPICORL ne permet pas de documenter la représentativité de la population simulée sur l'ensemble des caractéristiques. Concernant le statut HPV, l'industriel mentionne les données de la littérature rapportent un taux de 15 à 20% de patients atteints de carcinome épidermoïdes porteur d'HPV.

L'industriel a complété l'analyse en indiquant que la localisation tumorale, l'exposition au tabac ou le fait d'être porteur HPV n'ont pas montré d'impact sur l'efficacité (Forest plot KN 048).

Concernant le score ECOG, il existe peu de données sur le score ECOG chez les patients en vie réelle. Une étude monocentrique a été identifiée, qui reporte un taux de 27% de score ECOG 2 (Peron J 2014). Cette étude a inclus 198 patients atteints de CTEC R/M pris en charge entre 2006 et 2011 au Centre Léon Bérard (Lyon).

Analyse de la HAS

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la représentativité de la population simulée. En effet, les études françaises disponibles ne permettent de comparer qu'un faible nombre de caractéristiques et aucune information n'est disponible relative au niveau d'expression du PDL1 en fonction du score CPS.

Les patients inclus dans l'essai KN048 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score ECOG ≤ 1). Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients ayant un état de santé dégradé. Compte tenu du mode d'action des immunothérapies, il est possible que les patients ayant un état de santé dégradé ne reçoivent pas pembrolizumab en 1^{re} ligne, mais ce point devrait être confirmé en conditions réelles d'utilisation. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la part de patients en vie réelle prise en compte dans la population simulée, c'est-à-dire ayant un score ECOG ≤ 1 .

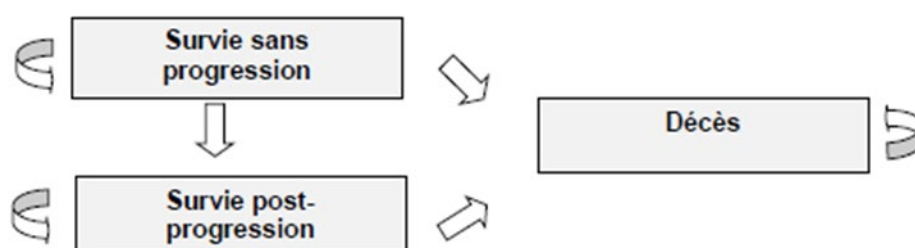
Par ailleurs, les conclusions de l'évaluation sont applicables uniquement aux patients susceptibles de recevoir EXTREME (état de santé compatible avec une trithérapie et patients tolérants cétuximab). Du fait de leur état de santé ou d'une intolérance au cétuximab, certains patients reçoivent des associations autres qu'EXTREME voire sans cétuximab. Ces patients ne sont pas représentés dans la population simulée.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

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

Figure 1. Structure du modèle



L'évaluation repose sur un modèle limité à deux bras. De ce fait, en présence de plusieurs comparateurs, l'évaluation repose sur la duplication du même modèle comparant chaque intervention à une intervention de référence. Dans le cas présent, l'industriel a mis à la disposition de la HAS dans deux fichiers Excel distincts :

- le premier modèle compare pembrolizumab en association (pembro_asso) au protocole EXTREME
- le second modèle compare pembrolizumab en monothérapie (pembro_mono) au protocole EXTREME.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables (EI).

Les EI pris en compte sont ceux de grades ≥ 3 , avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 2% dans l'essai KN048. Les EI chroniques d'intérêt survenus chez $\geq 1\%$ des patients ont également été sélectionnés.

Les EI ont un impact sur les coûts pris en compte au 1^{er} cycle.

Arrêt de traitement

En analyse de référence, les arrêts de traitements correspondent aux arrêts prévus et observés dans l'essai KN048 (ex. progression documentée de la maladie, apparition d'un EI non acceptable). Dans l'essai, les patients traités par pembrolizumab ayant une progression radiologique mais cliniquement stables pouvaient poursuivre le traitement de l'étude, à la discrétion de l'investigateur, jusqu'à ce que la progression soit confirmée par un examen d'imagerie réalisé au moins 28 jours après le 1^{er} examen d'imagerie ayant montré la progression.

Une durée maximale de traitement est prévue, conformément à l'essai KN048, de 6 cycles pour la chimiothérapie à base de sels de platine et de 5FU et de 2 ans (ou 35 cycles) pour le pembrolizumab.

A noter que les patients ayant arrêté le traitement après 24 mois de pembrolizumab ou à la suite d'une réponse complète de leur maladie pouvaient recevoir une année de traitement supplémentaire par pembrolizumab en cas de progression si aucun traitement anticancéreux n'avait été administré depuis la dernière dose de pembrolizumab.

Traitement post-progression

En analyse de référence, les traitements de 2^e ligne ne sont pas pris en compte.

Une analyse de sensibilité est proposée, permettant de tester l'impact des traitements de 2^e ligne.

Analyse de la HAS

Le choix du type de modèle et de sa structure sont bien décrits et acceptables.

Le choix d'un modèle à deux bras repose sur une hypothèse de transitivité (EXTREME étant un comparateur commun d'un essai réalisé dans des conditions similaires) dans la population CPS ≥ 1 et dans la sous-population CPS ≥ 20 . Si l'essai est attendu permettre des comparaisons indirectes interprétables, l'hypothèse de transitivité n'a pas été suffisamment validée.

Événements indésirables

La distinction entre les EI chroniques ou non chroniques n'est pas pertinente car elle n'entraîne aucune différence dans leur application dans le modèle.

Arrêt de traitement

Les essais menés sur pembrolizumab ont appliqué une durée maximale de traitement de 35 cycles dans toutes les indications. 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'analyse de sensibilité prenant la SSP comme proxy de la durée de traitement (sans prise en compte de durée maximale de traitement) augmente le RDCR de 20% dans l'analyse CPS ≥ 1 et de 13% dans l'analyse CPS ≥ 20 . Cela montre l'importance de conforter en vie réelle les durées maximales de traitement.

Traitements post-progression

Concernant la non prise en compte des traitements post-progression en analyse de référence, ce choix n'est pas argumenté. L'industriel mentionne que ce choix résulte d'une demande de la HAS lors de l'échange technique. Si la HAS a demandé des éclaircissements sur les choix relatifs à l'intégration des traitements de 2^e ligne lors de cet échange, elle n'a pas demandé de les supprimer dans l'analyse de référence fondée sur les données de l'essai clinique KN048.

Dans le cadre de cette analyse, l'intégration des 2^e lignes aurait été cohérente, en s'appuyant sur les données de l'essai clinique pour définir la proportion des patients recevant une 2^e ligne et la répartition des traitements reçus. Les coûts appliqués aux 2^e lignes auraient été associés à une prise en compte adéquate de leur efficacité via les données cliniques utilisées.

La critique de la HAS portait sur l'application de coûts de 2^e ligne dans le cadre d'une analyse multicomparateurs fondée sur une MAR intégrant des essais ne proposant pas certains traitements, notamment l'immunothérapie, en 2^e ligne. Une telle approche implique alors une incohérence entre l'estimation de l'efficacité (sans traitement de 2^e ligne) et l'estimation des coûts (intégrant des 2^e lignes).

La non prise en compte des traitements de 2^e ligne a un impact relativement faible sur la population CPS ≥ 1 (RDCR de -4%) ou CPS 1 à 19 (RDCE -6%) sous les hypothèses retenues par l'industriel. L'impact est néanmoins déterminant sur la population CPS ≥ 20 où les conclusions sont modifiées : la prise en compte des traitements de 2^e ligne revient à exclure pembrolizumab en monothérapie de la FE.

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 10 ans a été retenue.

Compte tenu des choix de modélisation, il est noté que moins de 2% des patients modélisés dans le bras EXTREME sont vivants après 10 ans.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine, permettant de considérer les différentes durées de cycle propres à chaque traitement.

Les coûts liés à l'acquisition et à l'administration des traitements sont appliqués au début du cycle en corrigeant la durée de cycle par la méthode des tables de survie, recommandée par l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (Siebert U 2012).

Hypothèses d'extrapolation des données observées

Les données observées sont extrapolées à partir de données de survie observées dans l'essai KN048. Ces données sont utilisées directement (courbes de Kaplan-Meier) puis extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi (47 mois environ après la date d'inclusion du 1^{er} patient).

L'effet du traitement est supposé maintenu après l'arrêt de traitement.

Analyse de la HASLa 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 KN048 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. Cependant, l'analyse de sensibilité montre qu'une perte d'effet après 5 ans n'a pas d'impact sur le RDCR.

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

► Sources de données

Essai KN 048 (Merck 2019)

Etude de phase III multicentrique (229 centres dans 37 pays ; 59 centres en Europe), de supériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparant pembrolizumab en monothérapie ou en association à une chimiothérapie (platine + 5FU) par rapport au protocole EXTREME (cétuximab + platine + 5FU). Le sel de platine (carboplatine ou cisplatine) était au choix de l'investigateur.

La randomisation était stratifiée selon l'indice de performance ECOG de 0 ou 1, le statut HPV positif ou négatif (Human Papillomavirus) pour le cancer de l'oropharynx et le seuil d'expression tumorale de PD-L1 (TPS < 50% vs. ≥ 50%).

Les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir un des traitements suivants :

- pembrolizumab en monothérapie : pembrolizumab 200 mg (J1 de chaque cycle) toutes les 3 semaines (Q3W) jusqu'à progression confirmée de la maladie ou toxicité inacceptable et au maximum 24 mois ;
- pembrolizumab + chimiothérapie : pembrolizumab 200 mg (J1 de chaque cycle) toutes les 3 semaines (Q3W) jusqu'à progression confirmée de la maladie ou toxicité inacceptable et au maximum 24 mois, cisplatine 100 mg/m², une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles ou carboplatine, AUC cible 5 mg/mL/min une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles et 5-Fluorouracile (5-FU) 1 000 mg/m²/jour de J1 à J4 pour chaque cycle, en IV, pendant 6 cycles.
- EXTREME : kétuximab, 1 dose initiale de 400 mg/m² pendant 2 heures suivie de 250 mg/m² pendant 1 heure, toutes les semaines à J1, J8 et J15 pour chaque cycle (3 semaines) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, cisplatine 100 mg/m², une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles ou carboplatine, AUC cible 5 mg/mL/min une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles ou 5-Fluorouracile (5-FU) 1 000 mg/m²/jour de J1 à J4 pour chaque cycle, en IV, pendant 6 cycles.

Le cross-over n'était pas autorisé.

Parmi les 1 228 patients sélectionnés, 882 patients ont été randomisés (1 :1 :1) incluant 301 patients dans le groupe pembrolizumab en monothérapie, 281 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie³ et 300 patients dans le groupe contrôle (protocole EXTREME). La 1^{re} visite est datée du 01 avril 2015 et la date du cut-off pour l'analyse finale était le 25 février 2019.

À la date du 25/02/2019, la durée médiane de suivi était de 13 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie, de 11,5 mois dans le bras pembrolizumab en monothérapie et de 10,7 mois dans le groupe contrôle.

Les analyses de l'efficacité (SG, SSP) de pembrolizumab en monothérapie vs. EXTREME et de pembrolizumab en association à la chimiothérapie vs. EXTREME étaient réalisées séquentiellement sur la population ITT avec un contrôle du risque alpha :

- Chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS ≥ 20 ;
- Chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS ≥ 1 ;
- Chez l'ensemble des patients, quel que soit leur statut PD-L1 CPS.

Chez les patients présentant un score CPS ≥ 1

Il est noté que pour les patients CPS ≥ 1 , 50% des patients du bras contrôle ayant arrêté le traitement ont bénéficié d'une immunothérapie en ligne ultérieure de traitement, majoritairement nivolumab (50,7%).

- Pembrolizumab en association vs EXTREME
 - SG : HR=0,65 (IC_{95%} [0,53 ; 0,80], p=0,000028) en faveur de pembro_asso. Les médianes de SG sont de 13,6 mois (IC_{95%} [10,7 ; 15,5]) pour pembro_asso et de 10,4 mois (IC_{95%} [9,1 ; 11,7]) pour EXTREME.
 - SSP : HR= 0,82 (IC_{95%} [0,67 ; 1,00], p=0,02286) en faveur de pembro_asso (hypothèse non testée). Les médianes de SSP étaient de 5,0 mois (IC_{95%} [4,7 ; 6,2]) pour pembro_asso et de 5,0 mois (IC_{95%} [4,8 ; 5,8]) pour EXTREME.
- Pembrolizumab en monothérapie vs EXTREME
 - SG : HR=0,78 (IC_{95%} [0,64 ; 0,96], p=0,00855) en faveur de pembro_mono. Les médianes de SG sont de 12,3 mois (IC_{95%} [10,8 ; 14,9]) pour pembro_mono et de 10,3 mois (IC_{95%} [9,0 ; 11,5]) pour EXTREME.
 - SSP : HR=1,16 (IC_{95%} [0,96 ; 1,39]). L'hypothèse de non-infériorité de pembro_mono vs EXTREME sur la SSP n'a pas été testée. Les médianes de SG sont de 3,2 mois (IC_{95%} [2,2 ; 3,4]) pour pembro_mono et de 5,0 mois (IC_{95%} 4,8 ; 5,8) pour EXTREME.

Dans le sous-groupe des patients présentant un score CPS ≥ 20

Il est noté que 53,2% des patients du bras contrôle CPS ≥ 20 ayant reçu une 2^e ligne de traitement ont bénéficié d'une immunothérapie, majoritairement nivolumab (60,6%).

- Pembrolizumab en association vs EXTREME
 - SG : HR=0,60 (IC_{95%} [0,45 ; 0,82], p=0,00044) en faveur de pembro_asso. Les médianes de SG sont de 14,7 mois (IC_{95%} [10,3 ; 19,3]) pour pembro_asso et de 11,0 mois (IC_{95%} [9,2 ; 13]) pour EXTREME.

³ Dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie, les inclusions ont été interrompues entre le 13 août 2015 et le 2 octobre 2015 en raison d'une recommandation externe du comité de gestion de l'essai. Afin d'effectuer les analyses d'efficacité du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. le groupe contrôle, les patients randomisés au cours de cette période dans le groupe contrôle ont été exclus des analyses (n=22 patients). Ainsi, le nombre de patients du groupe contrôle pour ces comparaisons (population ITT) est de 278.

- SSP : HR=0,73 (IC_{95%} [0,55 ; 0,97], p=0,01622) en faveur de pembro_asso mais non significatif. Les médianes de SSP étaient de 5,8 mois (IC_{95%} [4,7 ; 7,6]) pour pembro_asso et de 5,2 mois (IC_{95%} [4,8 ; 6,2]) pour EXTREME.
- Pembrolizumab en monothérapie vs EXTREME
- SG : HR = 0,58 (IC_{95%} [0,44 ; 0,78]) et des taux de survie à 18 mois de 45,1% vs 26,6% (+18,5 points) et 35,3% vs 19,1% à 2 ans (+16,2 points) et se traduisant par une amélioration de la réduction du risque de décès.
- SSP : HR = 0,99 (IC_{95%} [0,75 ; 1,29]).

Dans le sous-groupe des patients présentant un score CPS compris entre 1 et 19

L'analyse portant sur cette population se fonde sur des analyses *post-hoc*. Ces analyses doivent être interprétées avec prudence. Ces analyses suggèrent un bénéfice en survie globale avec un HR de 0,71 (IC_{95%} = 0,54 – 0,94), un gain en médiane de survie de 2,8 mois (12,7 mois vs 9,9 mois) et un taux de survie à 12 mois de 52,6% sous pembro_asso versus 41,1% sous EXTREME.

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

L'estimation des courbes de survie est faite selon un modèle en deux morceaux :

- 1^{er} morceau : courbes KM de l'essai KN 048 (jusqu'à semaine 52 pour la SSP et semaine 80 pour la SG) ;
- 2^e morceau : extrapolation des courbes ajustées sur les données KN 048 selon une fonction paramétrique.

Le choix des points de temps à partir desquels ont été extrapolées les courbes de SG et de SSP se fonde sur les critères suivants :

- un nombre suffisant d'événements restants dans le reste de la courbe (minimum de 10) tout en maximisant la modélisation basée sur la courbe de Kaplan-Meier ;
- l'identification des points de temps appropriés et cohérents entre les bras de l'essai, les groupes d'expression PD-L1 et la date de fin du recueil.

Des tests de Chow ont été réalisés pour tous les bras et pour tous les sous-groupes PD-L1 afin d'identifier les points de rupture dans les courbes de SSP et de SG. Puis les graphiques de risques cumulés dans le temps ont été analysés (avec des échelles normales et logarithmiques) pour valider les points de temps déterminés à l'étape précédente.

Tableau 6. Proportion d'individus sans événement au point d'extrapolation

		CPS≥1	1≥CPS>20	CPS≥20
SSP	Pembro_asso	19,5%	15,1%	23,1%
	Pembro_mono	20,6%	NA	23,5%
	EXTREME	13,1%	11,3%	15,1%
SG	Pembro_asso	38,2%	33,5%	41,6%
	Pembro_mono	37,8%	NA	43,4%
	EXTREME	25,3%	24,9%	24,8%

Choix des fonctions paramétriques d'ajustement des données observées

L'hypothèse des risques proportionnels a été rejetée considérant les courbes de survie de l'essai KN 048 à partir d'une analyse visuelle des courbes de risques cumulés de progression et de survie (non parallèles) et des tests de corrélation de Grambsch et Therneau qui ont confirmé ces observations.

Le processus de sélection du modèle paramétrique a été développé pour chacun des bras de traitement, selon la qualité d'ajustement avec les données observées, 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.

Tableau 7. Analyse sur la population CPS ≥1 Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN048

	Traitement	Courbes KM	Modèle paramétrique	Justification	Analyse de sensibilité
SSP	Pembro_asso	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations les plus pessimistes (SSP moyenne = 0,89 an ; 0% de SSP à 10 ans).	Log logistique 3 ^e rang Simulations plus optimiste (SSP moyenne = 1,14 ans ; 3% de SSP à 10 ans, 1% à 20 ans).
	Pembro_mono	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations les plus pessimistes (SSP moyenne = 0,86 an ; 0% de SSP à 10 ans).	Log normale : 2 ^e rang Simulations plus optimistes (SSP moyenne = 1,03 ans ; 3% de SSP à 10 ans, 2% à 20 ans).
	EXTREME	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations les plus pessimistes (SSP moyenne = 0,66 an ; 0% de SSP à 10 ans)	Gompertz : 2 ^e rang Simulations plus optimistes (SSP moyenne = 0,70 ans ; 1% de SSP à 10 ans, 0% à 20 ans)
SG	Pembro_asso	S0 à S80	Log-normal après S80	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations « moyennes » vs autres fonctions (SG moyenne = 3,23 ans ; 8% de SG à 10 ans).	Exponentiel : 3 ^e rang Simulations plus pessimistes (SG moyenne = 2,26 ans ; 3% de SG à 10 ans, 0% à 20 ans).
	Pembro_mono	S0 à S80	Exponentiel après S80	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Simulations les plus pessimistes (SG moyenne de 1,84 an ; 0% de SG à 10 ans)	Log-logistique : 2 ^e rang Simulations « moyennes » plus optimistes (SG moyenne = 2,22 ans ; SG à 10 ans =8% ; 6% à 20 ans).
	EXTREME	S0 à S80	Log-logistique après S80	AIC/BIC : 3 ^e rang Plausibilité vs essai KN048 (SG à 5 ans = 2,7%) et étude EPICORL (SG à 5 ans = 6,9%). <u>Exponentielle</u> (1 ^{er} rang) trop pessimiste (SG moyenne = 1,31 an ; SG à 5 ans = 2,5%) <u>Log-logistique</u> optimiste par rapport aux autres fonctions (SG moyenne = 1,34 an ; SG à 10 ans=1%). Nb : Log-logistique très proche de la log-normale (2 ^e rang), retenue par cohérence avec les analyses en sous-population.	Exponentielle : 1 ^{re} rang Simulations plus pessimistes (SG moyenne = 1,25 ans ; SG à 10 ans=0%).

Tableau 8. Analyse sur la population CPS ≥20_Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN048

	Traitement	Courbes KM	Modèle paramétrique	Justification	Analyse de sensibilité
SSP	Pembro_asso	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 2 ^e rang Plausibilité : <u>Gompertz</u> (1 ^{er} rang) simulations trop optimistes (SSP à 10 ans >10%, 7% à 20 ans). <u>Exponentielle</u> : SSP moyenne de 1,13 an ; SSP à 10 ans=1%.	Log logistique 3 ^e rang Simulation plus optimiste (SSP moyenne = 1,58 ans ; 5% de SPP à 10 ans, 3% à 20 ans).
	Pembro_mono	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations « moyennes » par rapport aux autres fonctions (SSP moyenne = 1,06 an ; SSP à 10 ans=1%).	-
	EXTREME	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations les plus pessimistes (SSP moyenne =0,66 an ; SSP à 10 ans=0%)	Log-normale : 2 ^e rang Simulations plus optimistes (SSP moyenne = 0,69 ans ; 0% SSP à 10 ans)
SG	Pembro_asso	S0 à S80	Exponentiel après S80	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations pessimistes par rapport aux autres fonctions (SG moyenne = 3,09 ans ; SG à 10 ans=9%).	Log-normale : 2 ^e rang Simulations plus optimistes (SG moyenne = 4,18 ans ; 20% de SG à 10 ans, 13% à 20 ans).
	Pembro_mono	S0 à S80	Exponentiel après S80	AIC/BIC : 1 ^{er} rang Plausibilité : Simulations pessimistes par rapport aux autres fonctions (SG moyenne = 2,32 ans ; SG à 10 ans=3%).	Log-logistique : 3 ^e rang Simulations plus optimistes (SG moyenne = 3,13 ans ; SG à 10 ans=11%, SG à 20 ans=6%).
	EXTREME	S0 à S80	Log-logistique après S80	AIC/BIC : 2 ^e rang Plausibilité vs essai KN048 (SG à 5 ans = 2,7%) et étude EPICORL (SG à 5 ans = 6,9%) <u>Exponentielle</u> (1 ^{er} rang) : trop pessimiste (SG moyenne =1,31 an ; SG à 5 ans = 2,5%) <u>Log-logistique</u> : simulations « moyennes » par rapport aux autres fonctions (SG moyenne = 1,54 an ; SG à 10 ans=2%).	NA

Tableau 9. Analyse sur la population 1 ≤ CPS <20_Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN048

	Traitement	Courbes KM	Modèle paramétrique	Justification	Analyse de sensibilité
SSP	Pembro en association	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 1^{er} rang Plausibilité : Simulations « moyennes » par rapport aux autres fonctions (SSP moyenne = 0,66 an ; SSP à 10 ans=0%).	-
	EXTREME	S0 à S52	Exponentiel après S52	AIC/BIC : 1^{er} rang Plausibilité : Simulations « moyennes » par rapport aux autres fonctions (SSP moyenne = 0,65 an ; SSP à 10 ans=0%)	-
SG	Pembro en association	S0 à S80	Exponentiel après S80	AIC/BIC : 1^{er} rang Plausibilité : Simulations pessimistes par rapport aux autres fonctions (SG moyenne = 1,63 an ; SG à 5 ans=6%).	NA
	EXTREME	S0 à S80	Log-logistique après S80	AIC/BIC : 1^{er} rang Plausibilité : Simulations « moyennes » par rapport aux autres fonctions (SG moyenne = 1,22 an ; SG à 10 ans=0%)	NA

A chaque cycle, les probabilités de mortalité en population générale basées sur l'âge et le sexe des patients, adaptées des tables de mortalité par sexe et âge publiées par l'INSEE sont prises en compte.

► Données introduites dans le modèle

Analyse de référence CPS ≥ 1

Figure 2. Courbes de SG modélisées de l'analyse de référence dans la population CPS ≥ 1

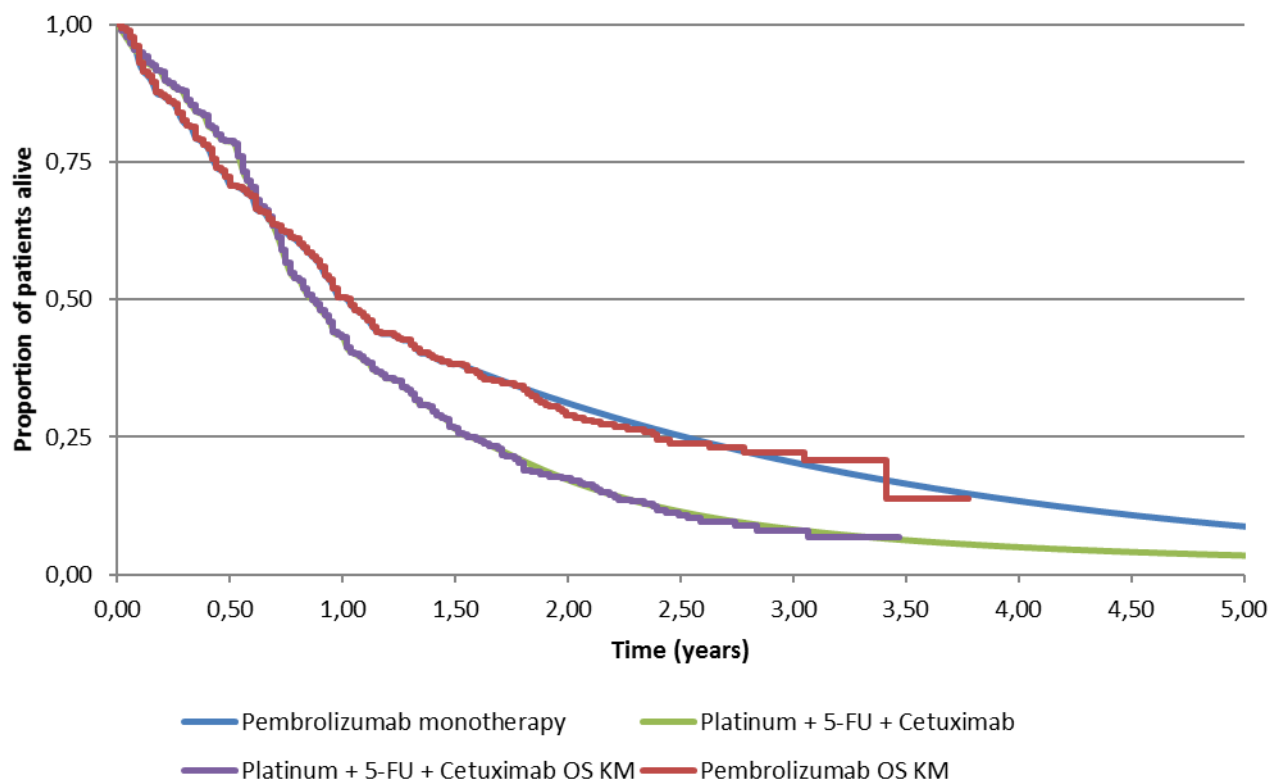
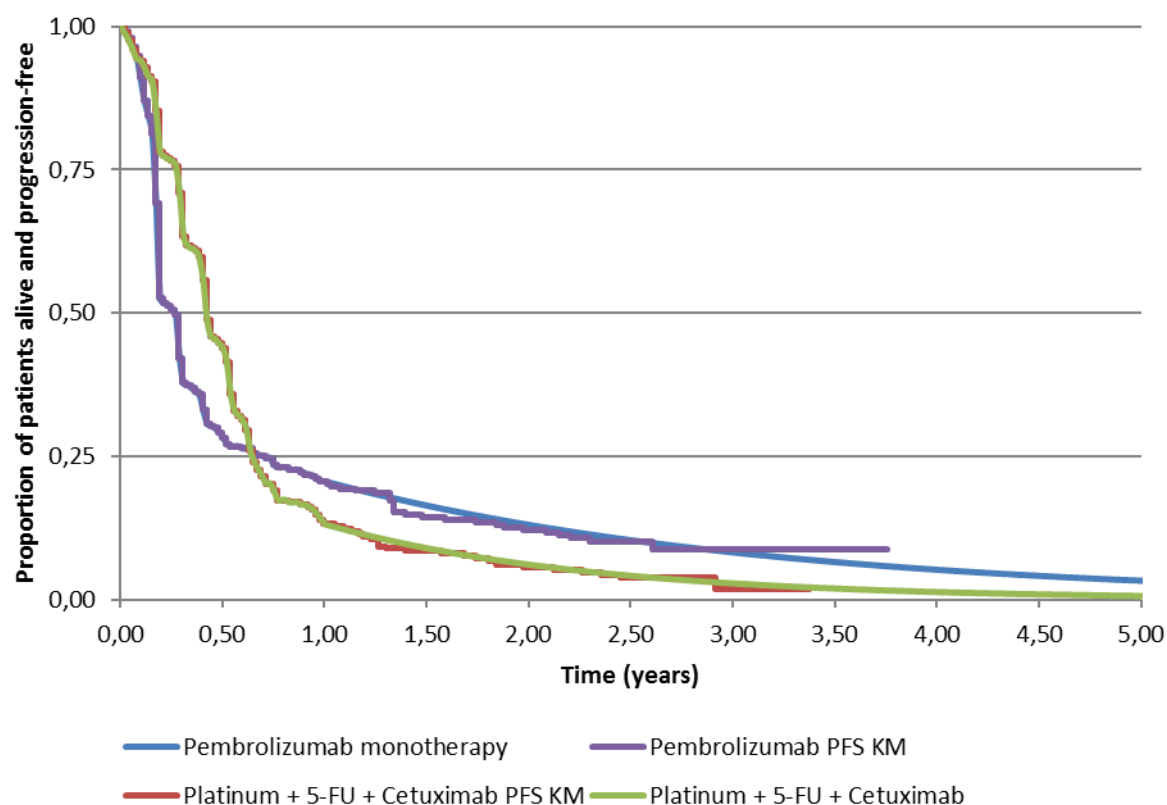


Figure 3. Courbes de SSP modélisées de l'analyse de référence dans la population CPS $\geq$ 1



Analyse de référence CPS 1 à 19

Figure 4. Courbes de SG modélisées de l'analyse en sous-population score CPS 1 à 19

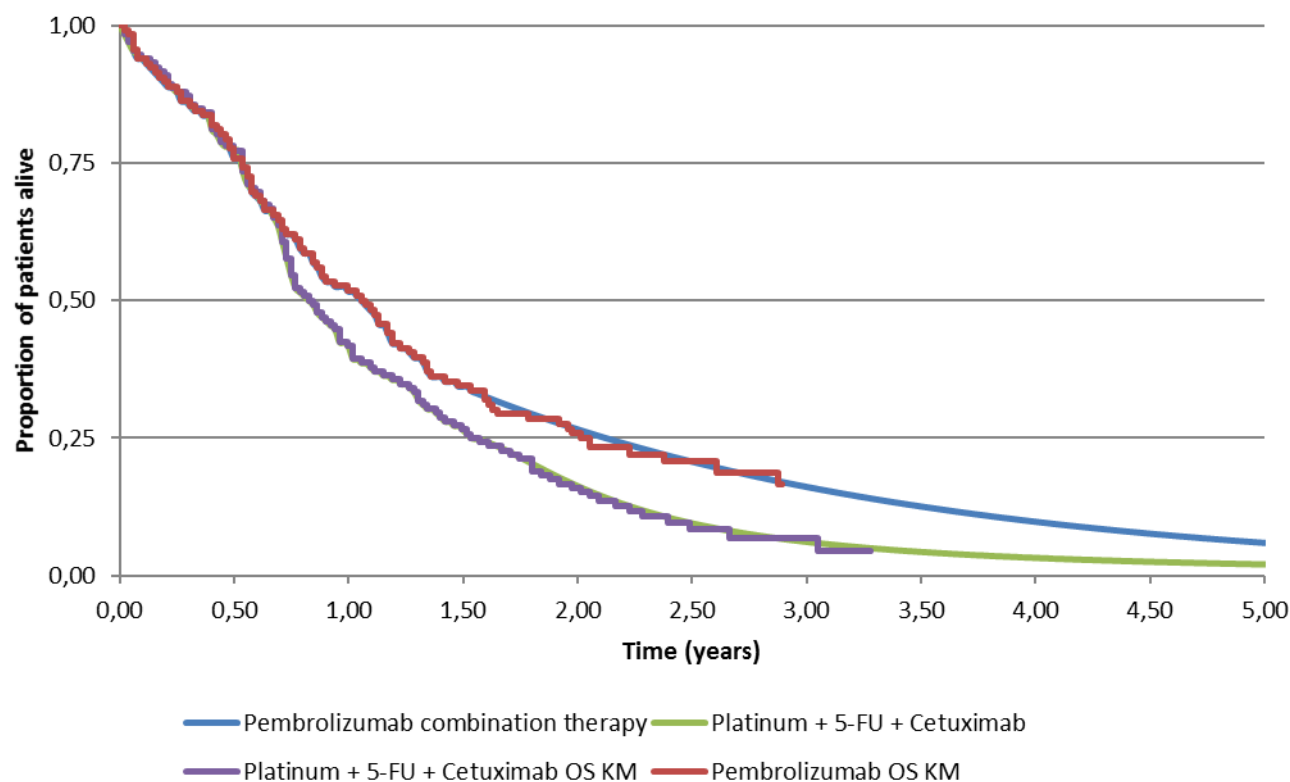
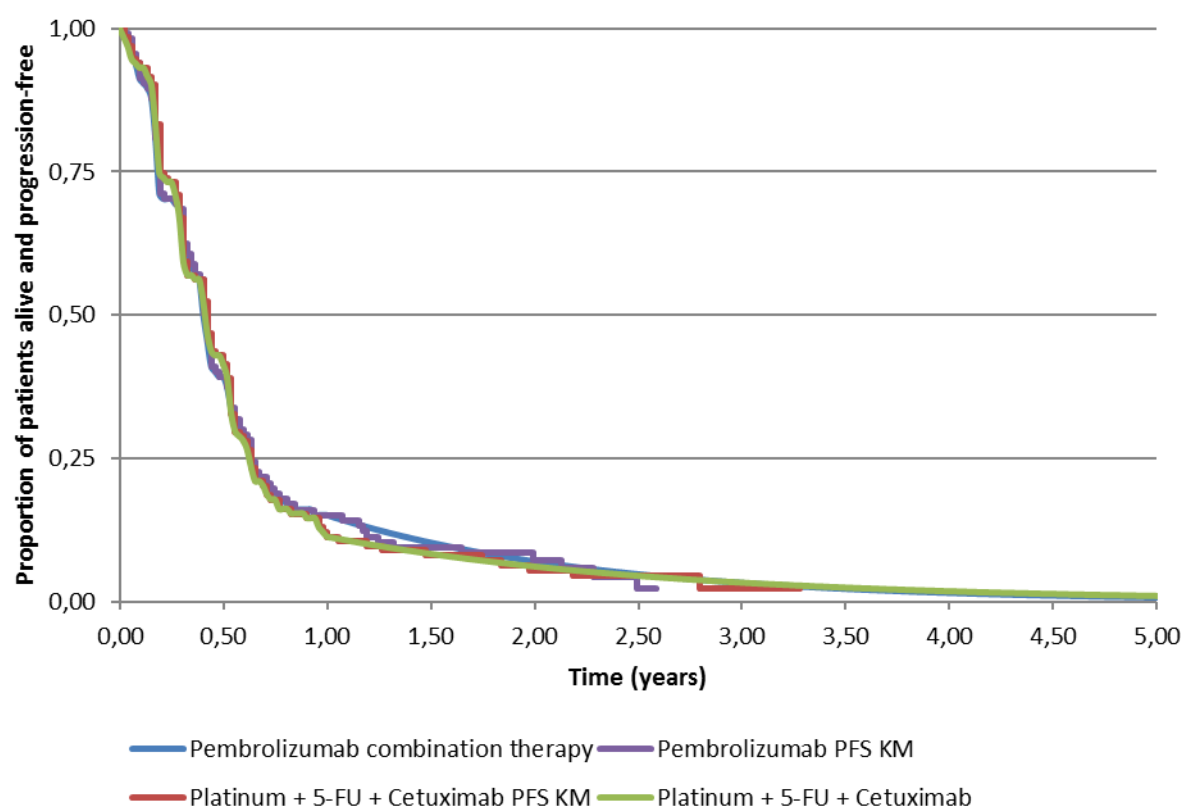


Figure 5. Courbes de SSP modélisées de l'analyse en sous-population score CPS 1 à 19



Analyse de référence CPS ≥ 20

Figure 6. Courbes de SG modélisées de l'analyse en sous-population CPS ≥ 20

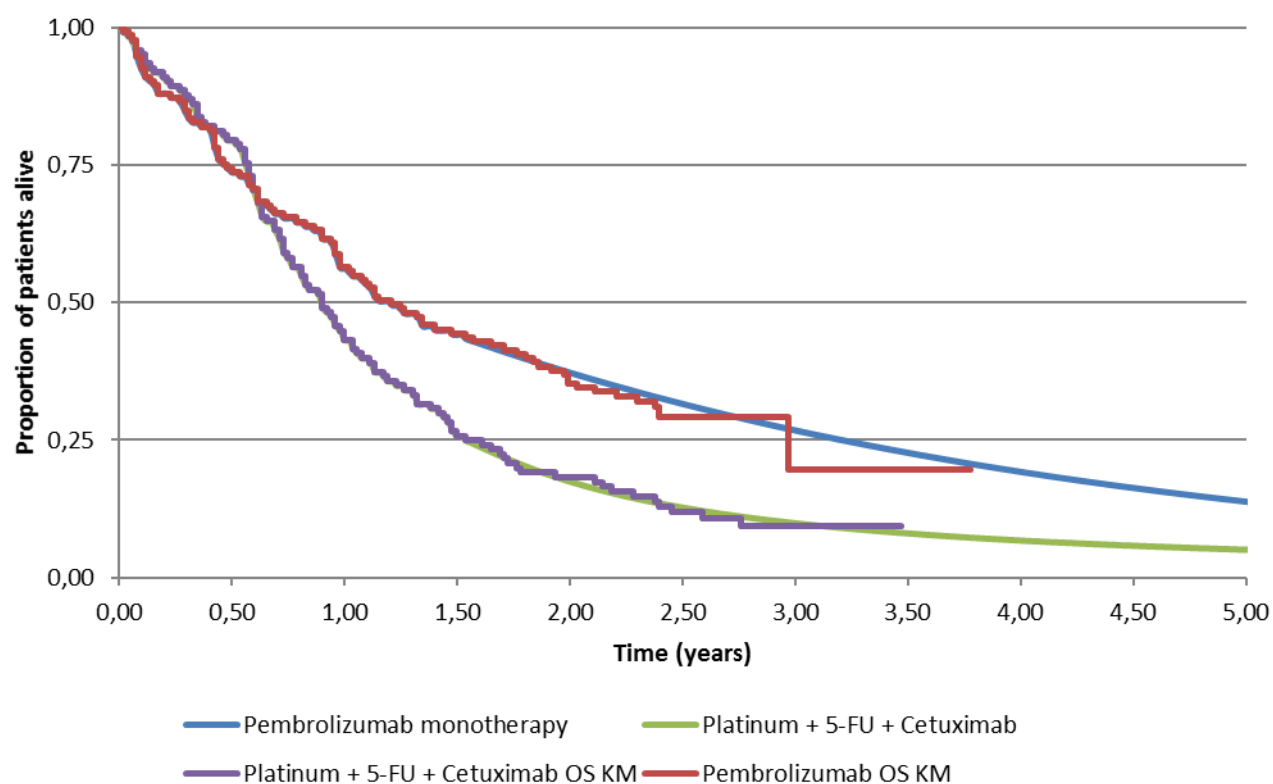
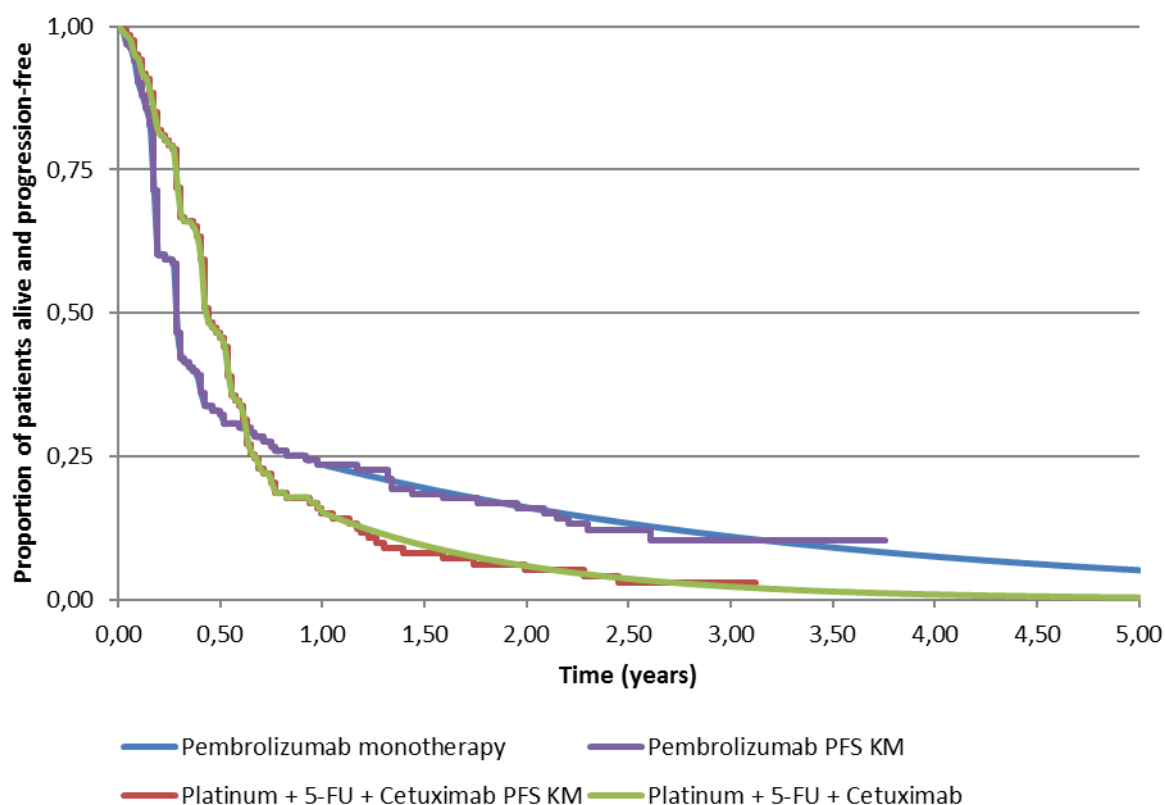


Figure 7. Courbes de SSP modélisées de l'analyse en sous-population CPS ≥ 20 

Analyse de la HAS

Sources de données

Les sources sont clairement présentées.

Le cumul d'un pronostic défavorable sur la SG dans cette pathologie et d'une durée de suivi conséquente dans l'essai (suivi minimum d'environ 25 mois) a permis d'observer un nombre d'événements suffisant pour estimer des différences significatives sur le critère de SG entre le pembrolizumab et EXTREME.

Les données présentent des limites sur trois points :

- L'essai ne montre pas d'effet statistiquement significatif de pembrolizumab sur la SSP. Cette observation n'a pas été discutée par l'industriel.
- L'essai KN048 n'a pas été construit pour permettre de comparer pembrolizumab en association et pembrolizumab en monothérapie. Les effets relatifs sont estimés et testés en 2 à 2 : pembrolizumab_asso vs EXTREME et pembrolizumab_mono vs EXTREME. Cela implique une incertitude totale sur la significativité ou non des effets relatifs modélisés via les données des bras pembrolizumab_asso et pembrolizumab_mono.
- Concernant la sous-population $1 \geq \text{CPS} > 20$, l'effet relatif issu de l'essai KN048 est modélisé à titre exploratoire puisque son estimation ne peut être considérée comme robuste. En effet, cette analyse n'étant pas prévue au protocole de l'essai.

Les analyses en sous-groupe sur le score CPS montre une amélioration des résultats lorsque la tumeur exprime plus fortement le marqueur PDL1.

Méthode d'estimation des courbes de survie

Concernant l'extrapolation des courbes

L'hypothèse de non-proportionnalité est acceptable au regard des courbes des risques log-cumulés.

Le choix du point de rupture utilisé pour appliquer les courbes ajustées (au lieu des courbes de KM) et les extrapoler est argumenté. L'analyse du test de Chow, qui étudie l'instabilité des coefficients théoriques d'un modèle de régression linéaire, a été utilisée pour définir le point de rupture entre les 2 morceaux constituant l'estimation des courbes : courbes KM observées et courbes ajustées par une fonction paramétrique. Les % de patients en SSP et SG au moment du début de l'extrapolation et donc pour lesquels l'extrapolation des courbes a été nécessaire, sont clairement mentionnés.

La méthode de sélection des fonctions paramétriques est correctement décrite. En cohérence avec le rejet de l'hypothèse de proportionnalité, les fonctions ont été paramétrées indépendamment ce qui est conforme aux recommandations. En revanche, le choix de fonctions distinctes aurait dû être davantage argumentée. Le fait de paramétrer indépendamment les fonctions n'implique pas de recourir à différentes fonctions d'extrapolation. Sauf argument contraire justifiant que les fonctions de risque aient des caractéristiques différentes, il est attendu que la même fonction soit retenue pour les différents bras traitement. Par exemple, le choix de deux fonctions différentes pour modéliser après la semaine 80 la SG de pembrolizumab en association (fonction de risque monotone) ou en monothérapie (hypothèse d'un risque d'événement constant) n'est pas explicité. L'argument de l'industriel sur le mécanisme d'action de la monothérapie ou de l'association selon lequel la chimiothérapie permet d'affaiblir la tumeur et donc de potentialiser les effets de l'immunothérapie pourrait expliquer un niveau de risque plus élevé après la monothérapie. Néanmoins, les données présentées ne permettent pas de corroborer un changement de tendance dans l'évolution des courbes après arrêts de la chimiothérapie. Ce choix, en analyse de référence, introduit en outre une incohérence entre les populations : le risque d'événement est supposé constant dans le temps sur chacune des sous-populations et qu'il est supposé monotone sur la population totale.

L'impact du choix de la fonction d'extrapolation de la SG a un impact majeur sur les résultats du modèle, il modifie la composition de la FE dans la population CPS 1 qui est alors composé des 3 traitements comparés : EXTREME, pembrolizumab en monothérapie, pembrolizumab en association.

La HAS a testé l'impact de retenir une fonction log-normale (ou log-logistique) pour extrapoler la survie globale de pembrolizumab en association et celle de pembrolizumab en monothérapie. Avec une même fonction d'extrapolation pembrolizumab en monothérapie est sur la frontière d'efficacité. La fonction exponentielle est la plus conservatrice pour estimer le RDCR de pembrolizumab monothérapie versus EXTREME, mais pas pour estimer le RDCR de pembrolizumab en association vs pembrolizumab en monothérapie. Sous l'hypothèse d'une extrapolation suivant une fonction log normale pour les 2 options, le RDCR de pembrolizumab en association vs en monothérapie atteint 184 752€/QALY.

De façon plus générale dans l'ensemble des analyses proposées, la crédibilité des fonctions est discutée pour chaque bras. Or, dans une évaluation de l'efficacité, c'est la crédibilité des différentiels qui est attendue être argumentée.

5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Estimation de la survenue des événements indésirables.

La sélection des EI s'est faite à partir de l'essai KN048. Les fréquences cumulées des EI ont été déterminées sur la base des résultats de tous les patients de l'essai.

Pour les EI de grade ≥ 3 sélectionnés, les fréquences annuelles cumulées des EI de grade ≥ 3 ont été obtenues à partir des nombres totaux d'EI de grade ≥ 3 observés, divisées par la durée d'exposition et sont exprimées pour 100 personne-années. Les nombres totaux d'EI de grade ≥ 3 n'étant rapportés que pour les EI avec une fréquence $\geq 5\%$, le nombre de patients présentant au moins une fois l'EI a été utilisé pour les EI avec une fréquence $< 5\%$. Pour ces EI moins fréquents, il est probable que leur fréquence par patient soit égale à 1.

Les EI ont été regroupés en 15 catégories en se fondant sur l'étude de de coûts de Lafuma 2019 :

- Troubles métaboliques et nutritionnels (hypokaliémie, perte d'appétit, déshydratation, hyperglycémie) ;
- Troubles hématologiques et lymphatiques (anémie, neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie) ;
- Troubles gastrointestinaux (dysphagie, diarrhée, vomissements, nausée, stomatite, colite) ;
- Altération générale et du site d'administration (fatigue, asthénie, réaction à la perfusion, fièvre/infection, troubles musculosquelettiques) ;
- Infections et infestations (pneumonie, neutropénie fébrile, pneumonie d'inhalation, infection pulmonaire, choc septique, panaris) ;
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (dyspnée, embolie pulmonaire, détresse respiratoire) ;
- Troubles rénaux et urinaires ;
- Troubles neurologiques (syncope, neuropathie sensorielle périphérique) ;
- Troubles vasculaires (hémorragie de la tumeur ; hypertension ; hypotension ; événements cardiovasculaires) ;
- Troubles psychiatriques ;
- Explorations (hyponatrémie, baisse lymphocytes, hypophosphatémie, hypomagnésémie, baisse Neutrophiles, baisse plaquettes, baisse globules blancs, hypercalcémie, élévation transaminases, augmentation créatinine, perte de poids) ;
- Troubles hépatobiliaires (hépatite) ;
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés (rash, dermatite acnéiforme, réaction dermatologique sévère, alopecie) ;
- Troubles endocriniens (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) ;
- Troubles immunologiques (réaction allergique).

Les EI chroniques comprennent les troubles gastrointestinaux, les troubles hépatobiliaires, les troubles endocriniens, les affections de la peau et des tissus sous-cutanés, l'altération générale et du site d'administration et les troubles endocriniens.

Les fréquences des EI utilisées dans le modèle sont reportés dans le Tableau 9 en indiquant la fréquence des EI chroniques.

Tableau 10. Fréquences des EI

	Pembro mono	Pembro chimio	EXTREME
Troubles métaboliques et nutritionnels	7,87%	26,59%	29,20%
Troubles hématologiques et lymphatiques	8,90%	104,10%	132,28%
Troubles gastrointestinaux	7,34%	55,37%	41,13%
dont EI chroniques	0,00%	0,55%	1,19%
Altération générale et du site d'administration	12,06%	22,14%	21,45%
dont EI chroniques	0,00%	0,55%	1,79%
Infections et infestations	13,63%	32,67%	28,01%
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	6,29%	6,64%	7,16%
Troubles neurologiques	1,05%	4,98%	7,15%
Explorations	18,35%	88,60%	103,67%
Troubles hépatobiliaires	1,05%	0,55%	0,00%
dont EI chroniques	1,05%	0,55%	0,00%
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	1,05%	1,10%	14,91%
dont EI chroniques	0,00%	0,55%	0,60%
Troubles endocriniens	0,52%	0,00%	0,00%
dont EI chroniques	0,52%	0,00%	0,00%
Troubles immunologiques	0,00%	0,00%	0,00%

A partir des taux de patients rapportant les EI, ne tenant pas compte des occurrences multiples, la part des EI modélisés est de 61% pour pembrolizumab en association, 48% pour pembrolizumab en monothérapie et 73% pour EXTREME. Une analyse de sensibilité appliquant ces coefficients aux taux d'EI des bras modélisés a été réalisée. L'industriel note que ces disparités sont difficilement interprétables, il peut s'agir d'une sous-estimation ou refléter le fait que le régime EXTREME soit associé à un nombre plus restreint d'EI pouvant donner lieu à plus d'une occurrence chez un même patient.

Estimation des durées de traitement

Les durées de traitement ont été modélisées à partir des durées de traitement observées dans l'essai KN048. Les données spécifiques à chaque population sont utilisées (CPS ≥ 1 , CPS 1-19, CPS ≥ 20). Compte tenu de la durée de suivi dans l'essai, aucune extrapolation n'a été nécessaire.

En analyse de référence la règle d'arrêt à 2 ans est appliquée et une analyse de sensibilité est proposée sans appliquer cette règle. Il est noté que peu de patients étaient encore sous traitement après 2 ans.

- Population CPS ≥ 1 : 3% des patients sous pembro_asso et 0,8% des patients sous pembro_mono.
- Population CPS ≥ 20 : 4,1% des patients sous pembro_asso et 1,5% des patients sous pembro_mono.

Les durées de traitement modélisées dans les analyses de référence dans chaque population sont reportées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11. Durées de traitement modélisées

DdT	CPS ≥ 1			CPS ≥ 20			CPS 1-19	
	EX-TREME	Pembro mono	Pembro asso	EX-TREME	Pembro mono	Pembro asso	EX-TREME	Pembro asso
Max	SSP	24 mois	24 mois	SSP	24 mois	24 mois	SSP	24 mois
Moyenne	6,17	6,92	7,82	6,17	7,90	8,74	6,00	6,68

Figure 8. Courbes de durée de traitement analyse de référence CPS ≥ 1

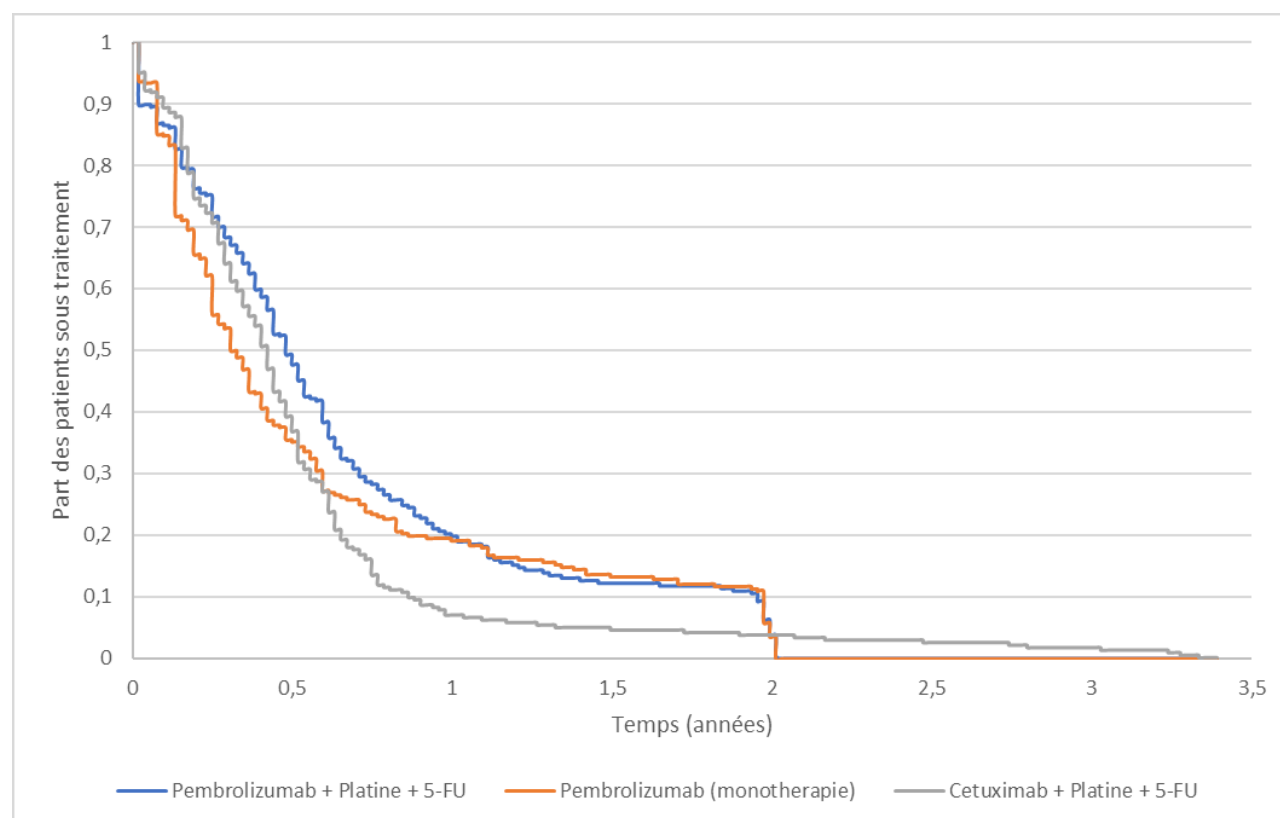


Figure 9. Courbes de durée de traitement analyse en sous-population CPS 1 à 19

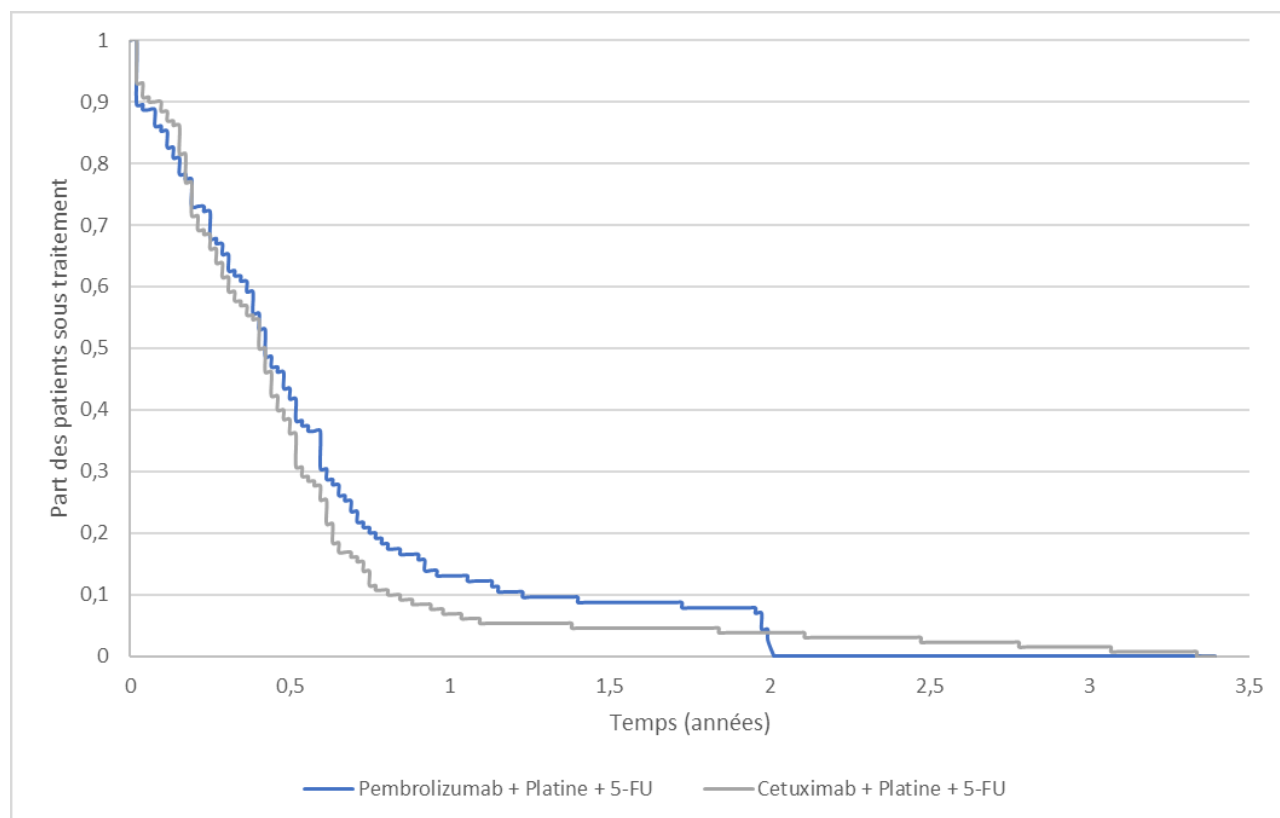
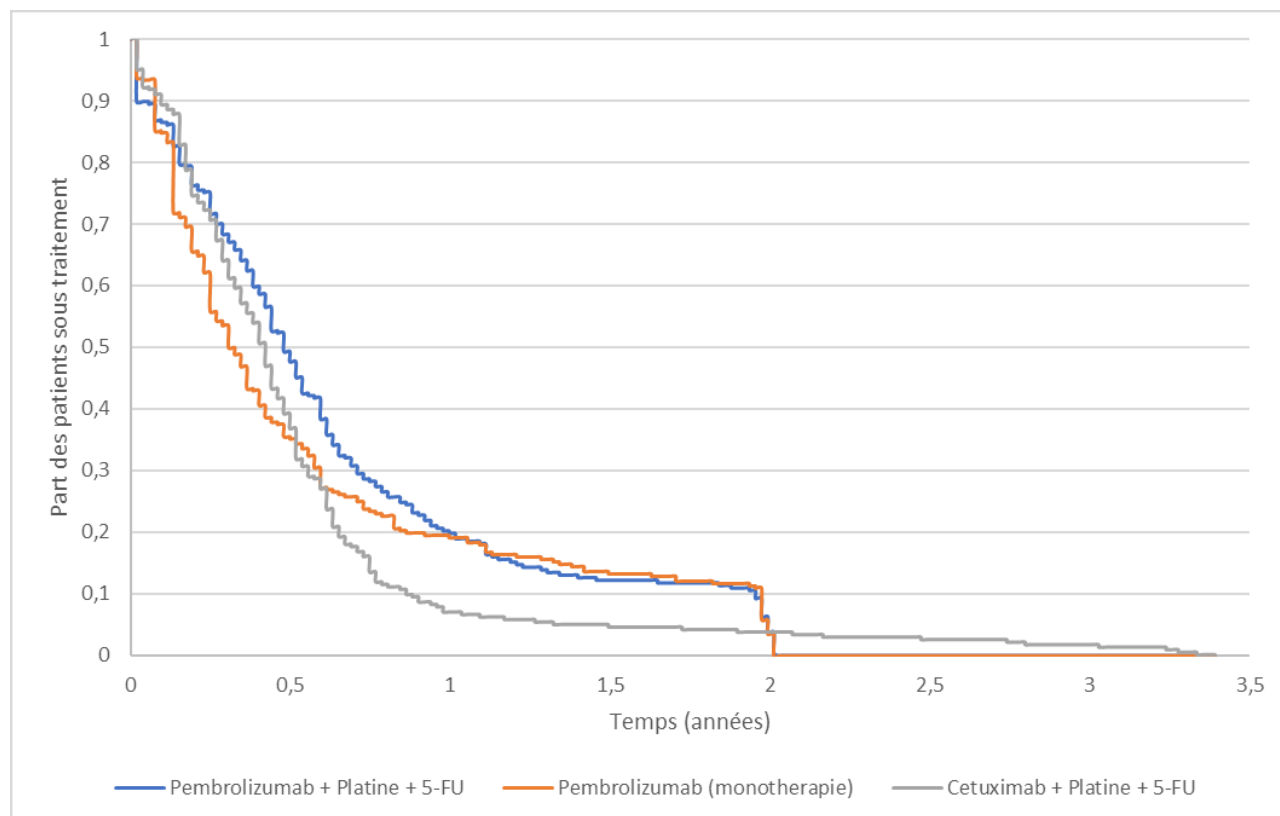


Figure 10. Courbes de durée de traitement analyse en sous-population CPS ≥ 20



Analyse de la HAS

La méthode d'estimation de survenue des événements considérés dans le modèle (événements indésirables et arrêts de traitement) est clairement décrite et acceptable.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé**5.4.1. Sources de données**

Les scores d'utilité appliqués sont issus des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai KN 048.

Dans l'essai, le questionnaire a été collecté toutes les 3 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement entre la visite initiale et la semaine 9, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 51.

Le taux de réponse (défini à chaque visite d'intérêt par le rapport entre le nombre de patients ayant complété au moins un item du questionnaire considéré au nombre de patients susceptibles de répondre à ce questionnaire) est resté élevé jusqu'à la semaine 51 (>80%).

5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

La prise en compte de la qualité de vie liée à la santé dans l'analyse de référence est basée sur l'estimation de scores d'utilités selon la progression.

La matrice de pondération françaises a été appliquée aux profils EQ-5D collectés dans l'essai clinique KN048 afin de refléter les préférences de la population française. Une utilité de 0,764 est appliquée dans l'état pré-progression et une utilité de 0,676 dans l'état post progression.

Une analyse fondée sur une approche de modélisation de l'utilité en fonction de l'état des patients, de leur survie restante et de la survenue d'EI est présentée en analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

La méthode appliquée pour estimer les scores d'utilité associés aux états du modèle est conforme aux recommandations considérant les données disponibles.

La non prise en compte de l'impact des EI sur l'utilité n'est pas conforme. L'industriel n'a pas suffisamment explicité en quoi les données disponibles ne permettaient pas d'intégrer les désutilités sans risque de double compte.

L'analyse de sensibilité fondée sur le modèle de régression de l'utilité applique une désutilité de 0,05 à chaque cycle selon les taux d'occurrence des EI spécifiques des bras modélisés. Les désutilités par cycle d'une semaine déterminées pour chacun des bras comparateurs montrent que les désutilités par cycle sont plus importantes pour EXTREME que pour les 2 options à base de pembrolizumab (désutilité par cycle : pembrolizumab monothérapie : 0,0009 ; pembrolizumab + chimiothérapie : 0,0033 ; cétuximab + chimiothérapie : 0,0037). Si les durées de traitement sont toutefois plus longues sous pembrolizumab, il est toutefois attendu que la non prise en compte des EI ait peu d'impact sur les résultats.

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 actifs et concomitants, d'administration des traitements, de suivi du traitement et de la pathologie, de prise en charge des événements indésirables (EI), de transport, des traitements post-progression (acquisition, administration et EI) et des soins de fin de vie.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₉ selon l'indice des prix à la consommation (IPC) pour les services de santé.

Tableau 12. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Acquisition des traitements (hors GHS)			
Pembrolizumab	200 mg /3 semaines	F	—
Cétuximab	Dose initiale : 400 mg/m ² IV puis 250 mg/m ² IV toutes les semaines	5mg/ml (fl 20ml): 161,52 € 5mg/ml (fl 100ml): 807,57 € 1 131€ puis 808€ par semaine	JO 26/03/2019 et 01/04/2019
Administration			
Administration IV	en HDJ	522,66 €	ENCC MCO ₂₀₁₆ (GHM28Z07Z) PMSI ₂₀₁₉
	48 h	976,21 €	GHM 17M06T (DMS = 1,45 nuitée)
	5 jours	2 839,82 €	GHM 17M061 (DMS = 3,94 nuitées)
Coûts spécifiques à pembrolizumab			
Suivi de la TSH sous anti PD-L1	Toutes les 3 semaines pendant la durée de traitement sous pembrolizumab	15,93€	TNB
Test PD-L1	1 ^{re} administration d'une immunothérapie (pembrolizumab en 1 ^{re} ligne ou nivolumab en 2 ^e ligne)	56 €	CCAM ZZQX081
Suivi de la maladie (incluant les coûts de transports)			
Phase de traitement	Phase allant de l'inclusion à la dernière séance de traitement	19 364 €	Etude française sur l'EGB (Lafuma A 2019)
Phase palliative	Phase de la date de la dernière séance de traitement au décès (appliqués au moment de leur décès).	15 284 €	
Consultation oncologue	1 visite	63,05€	ATIH statistiques
CT scan	1 scan	75,81€	Tarif CCAM zzqk024
Evénements Indésirables			
Associés à pembrolizumab monothérapie	1 fois au 1 ^{er} cycle	3 027 €	(Lafuma A 2019) Fréquence des EI estimée à partir de KN048
Associés à pembrolizumab association		11 287 €	
EXTREME		12 179 €	

Descriptif

► Coûts associés à l'état SSP

Coût du test PDL1

Le coût du test PD-L1 est appliqué à la 1^{re} administration du traitement.

Le TPS (Tumor Proportion Score) et le CPS (Combined Positive Score) sont deux méthodes légèrement différentes de scoring/lecture d'un test PD-L1 permettant de savoir si un patient est éligible ou non à un traitement par immunothérapie. Seule l'interprétation du marquage par le pathologiste diffère.

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

Comme différents conditionnements sont disponibles pour les traitements concernés, la distribution utilisée dépend du profil des patients. Le nombre de conditionnements requis en l'absence de partage de reliquat est estimé pour chaque profil de patient basé sur le poids et la surface corporelle moyen(ne) et leur écart-type en suivant une loi normale. Le nombre moyen de conditionnements utilisés est appliqué à tous les patients.

Pour les régimes dont le sel de platine n'est pas précisé, la distribution entre carboplatine et cisplatine (43,10% et 56,90%, respectivement cf. essai KN 048) a été appliquée.

Les coûts d'acquisition des traitements sont calculés pour chaque cycle hebdomadaire.

Seuls pembrolizumab et cétuximab sont attendus avoir un coût d'acquisition non intégré dans le coût du GHS.

- pembrolizumab génère un coût de [REDACTED] pendant toute la durée du traitement ([REDACTED] par cycle dans le modèle).
- cétuximab génère un coût de 1 130,60€ au 1^{er} cycle puis un coût de 807,57€ par cycle.

Coût d'administration

La fréquence d'administration dépend du traitement reçu et de la posologie recommandée. Les coûts d'administration dépendent du type de séjour associé à leur administration (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 13. Modalité d'hospitalisation pour l'administration des traitements

Régime	Hospitalisation associée à l'administration
pembrolizumab en monothérapie	Administration en Hôpital de Jour (HDJ)
pembrolizumab + Sels de platine + 5-FU	1^{re} administration : hospitalisation de 5 jours - Puis 5 administrations en hospitalisation de 48h (cisplatine) ou en HDJ (carboplatine) - Entretien pembrolizumab : HDJ
cétuximab + 5-FU + Sels de platine (EXTREME)	1^{re} administration : hospitalisation de 5 jours - Puis 5 administrations en hospitalisation de 48h (cisplatine) ou en HDJ (carboplatine) + 10 administrations cétuximab seul en HDJ - Entretien cétuximab : HDJ

La valorisation a été faite à partir de l'ENCC MCO 2016 en tenant compte de la répartition entre le secteur public et privé.

Les coûts d'administration des traitements sont calculés pour chaque cycle hebdomadaire.

Tableau 14. Coûts d'administration en fonction du traitement

Traitement	Initiation	Phase de chimio	Entretien
Pembro asso		S2 à S21 carboplatine: cisplatine: 	S22 :
Pembro mono EXTREME	S1 : 	S2 à S2 carboplatine : cisplatine : 	S22 :

Coûts des traitements concomitants

Il est considéré que le coût de G-CSF est inclus dans les coûts de traitements ambulatoires de suivi associés aux patients CETEC R/M.

Coûts de suivi et de transport

Les coûts associés au suivi du traitement et de la maladie et les coûts de transport sont issus d'une étude de coût réalisée à partir de l'EGB (Lafuma A 2019)

Cette étude porte sur 1 346 patients pris en charge entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2014 qui ont été identifiés et suivis entre la date de leur 1^{re} chimiothérapie sans radiothérapie/chirurgie jusqu'au décès ou au 31 décembre 2015.

Les patients traités pour un CETEC R/M ont été identifiés sur la base des inscriptions en ALD et des hospitalisations avec un diagnostic principal ou secondaire associées aux codes diagnostiques ICD-10 C01 (base de la langue), C03(gencives), C04 (plancher de la bouche), C05 (palais), C09 (amygdales), C10 (oropharynx), C11 (nasopharynx), C12 (sinus pyriforme), C13 (hypopharynx) et C32 (larynx). Le caractère R/M était déterminé selon le critère d'au moins une séance de chimiothérapie (code ICD-10 Z51.1) sans radiothérapie ou chirurgie locale afin d'éliminer les patients traités dans un cadre néoadjuvant.

Deux périodes ont été distinguées pour le calcul des coûts :

- période de traitement : de la date d'inclusion à celle de la dernière séance de chimiothérapie ;
- période de fin de vie : de la date de la dernière séance de chimiothérapie à celle du décès.

Les coûts directs liés aux soins⁴ dans le contexte hospitalier et ambulatoire ont été analysés.

⁴ Les coûts relatifs aux EI et à l'administration des chimiothérapies ont également été analysés dans le cadre de cette étude, mais ces coûts ont été exclus dans le modèle afin d'appliquer des coûts spécifiques aux différents traitements sur ces postes.

Tableau 15. Coûts directs par patient atteint d'un CETEC R/M rapportés dans l'étude Lafuma 2019 durant la phase de traitement

Poste de coûts	Traitement N = 267
Durée de suivi moyenne (jours)	209
Hospitalisations non-liées au CETEC	7 508 €
Hospitalisations liées au CETEC	312 €
Transport	2 065 €
Hospitalisation à Domicile	2 594 €
Nutrition orale et parentérale	1 098 €
Traitement de la douleur	834 €
Oxygénothérapie	112 €
Transfusions sanguines	200 €
Consultations médicales	1 283 €
Autres professionnels de santé	1 371 €
Traitements ambulatoires	1 734 €
Biologie médicale	466 €
Autres dépenses ambulatoires	861 €
Total	19 364 €

Ce coût est appliqué par cycle. Les coûts de suivi par poste sont exprimés en coût par cycle (estimé à partir de la durée de moyenne de la période de traitement de l'étude : 209 jours) et appliqués aux patients vivants à chaque cycle.

Pour l'industriel, l'hypothèse selon laquelle la distribution de ces coûts est homogène sur la durée de suivi est conservatrice : les dépenses de santé devraient être plus concentrées au début du suivi des patients (diminution de suivi avec allongement de survie sans progression, notamment une fois passées les administrations de chimiothérapies cytotoxiques).

Coût des effets indésirables

Les coûts associés à la prise en charge hospitalière des EI modélisés sont issus de l'étude de coût de Lafuma 2019 selon les 15 catégories prédéfinies.

Les fréquences des EI propres à chaque traitement sont appliquées de manière à définir un coût associé à la prise en charge des EI dépendant du traitement.

Les coûts associés à la prise en charge des EI sont obtenus en multipliant les coûts unitaires par les fréquences cumulées et sont appliqués au 1^{er} cycle.

Tableau 16. Coûts par catégorie d'EI (Lafuma A 2019)

Type d'EI	Coût unitaire
Troubles métaboliques et nutritionnels	5 249 €
Troubles hématologiques et lymphatiques	3 579 €
Troubles gastrointestinaux	1 273 €
Altération générale et du site d'administration	1 808 €
Infections et infestations	8 751 €
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	4 366 €
Troubles rénaux et urinaires	3 765 €
Troubles neurologiques	4 267 €
Troubles vasculaires	5 314 €
Troubles psychiatriques	1 656 €
Explorations	1 817 €
Troubles hépatobiliaires	6 531 €
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	4 156 €
Troubles endocriniens	2 841 €
Troubles immunologiques	583 €

Les coûts associés aux EI modélisés étant issus d'une analyse de coûts spécifique de la pathologie, il est considéré que ses résultats tiennent compte de la prise en charge totale de ces EI. La prise en compte des EI chroniques et donc similaire à celle des EI non chroniques.

Coûts de suivi spécifiques aux traitements

Un coût de suivi spécifique est associé au seul pembrolizumab en pré-progression, un titrage de la TSH a été appliqué toutes les 3 semaines.

Le forfait de sécurité et le tarif de prélèvement correspondants à ces mesures sont supposés déjà pris en compte avec le reste des coûts de suivi.

► Coûts des traitements post-progression

Passage en post progression

Un coût de 138,86€ est appliqué au moment du passage en post progression, ce coût correspond à un scanner et à une visite chez un oncologue.

Coûts de suivi

La publication Lafuma 2019 n'étant pas spécifique de la 1^{re} ligne de traitement, les coûts de suivi dans l'état post-progression ne diffèrent pas de ceux en pré-progression.

Coûts de fin de vie

Un coût de fin de vie, valorisé à partir de l'étude de Lafuma, est appliqué au moment du décès de chaque patient dans le modèle.

Tableau 17. Coûts directs par patient atteint d'un CETEC R/M rapportés dans l'étude Lafuma 2019 durant la phase post-traitement

Poste de coûts	Fin de vie N = 215
Durée de suivi moyenne (jours)	125
Hospitalisations non-liées au CETEC	5 383 €
Hospitalisations liées au CETEC	982 €
Transport	522 €
Hospitalisation à Domicile	1 033 €
Nutrition orale et parentérale	606 €
Traitement de la douleur	488 €
Oxygénothérapie	90 €
Transfusions sanguines	54 €
Consultations médicales	653 €
Autres professionnels de santé	971 €
Traitements ambulatoires	1 037 €
Biologie médicale	182 €
Autres dépenses ambulatoires	569 €
Soins palliatifs	3 750 €
Total	15 284 €

Analyse de la HAS

La méthode d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées est clairement présentée.

Concernant les coûts d'acquisition et d'administration, l'hypothèse d'un taux d'observance de 100% n'est pas discutée par l'industriel. Concernant les coûts de suivi

(incluant les transports), ils reposent sur une publication française. La méthode d'estimation ne permet pas de distinguer les coûts imputables à une 1^{re} ou 2^e ligne de traitement. Le recours à cette étude est toutefois considéré comme acceptable pour documenter les coûts associés à la prise en charge de la maladie. Ces coûts sont appliqués indépendamment du traitement reçu et de l'état du modèle (pré ou post progression). Le degré de présentation de l'étude ne permet cependant pas : d'exclure un risque de double compte avec les coûts d'administrations des traitements.

Les coûts de transports associés à l'administration ne sont pas documentés par traitement. Il n'est pas précisé si l'étude de Lafuma et al. permet de les prendre en compte et, le cas, échéant, l'impact de les considérer comme indépendant du traitement reçu alors même que les modalités, fréquences et durées d'administration ne sont pas identiques n'est pas discuté.

La possibilité d'un double compte entre les coûts de suivi de la pathologie et le bilan post-progression n'est pas exclue.

L'utilisation de cette étude pour documenter les coûts de soins palliatifs et d'EI est également acceptable.

5.6. Validation

Vérification technique

La vérification technique du modèle a été réalisée en plusieurs étapes :

1. Les sections du modèle global basées sur les résultats de l'étude KN 048 ont été validées vis-à-vis d'un modèle développé sous R pour confirmer que la programmation était correcte et ne comportait pas d'erreurs.
2. Une équipe interne à MSD et des consultants externes ont réalisé des contrôles qualité systématiques du modèle.
3. Pendant l'adaptation du modèle à la France, les consultants en charge de l'adaptation technique ont mis en œuvre une configuration parallèle du modèle au cours de laquelle deux personnes adaptaient l'outil et vérifiaient que les résultats obtenus étaient identiques.
4. Le consultant local en charge de la rédaction des rapports techniques a contrôlé la cohérence des résultats du modèle.

Validation interne

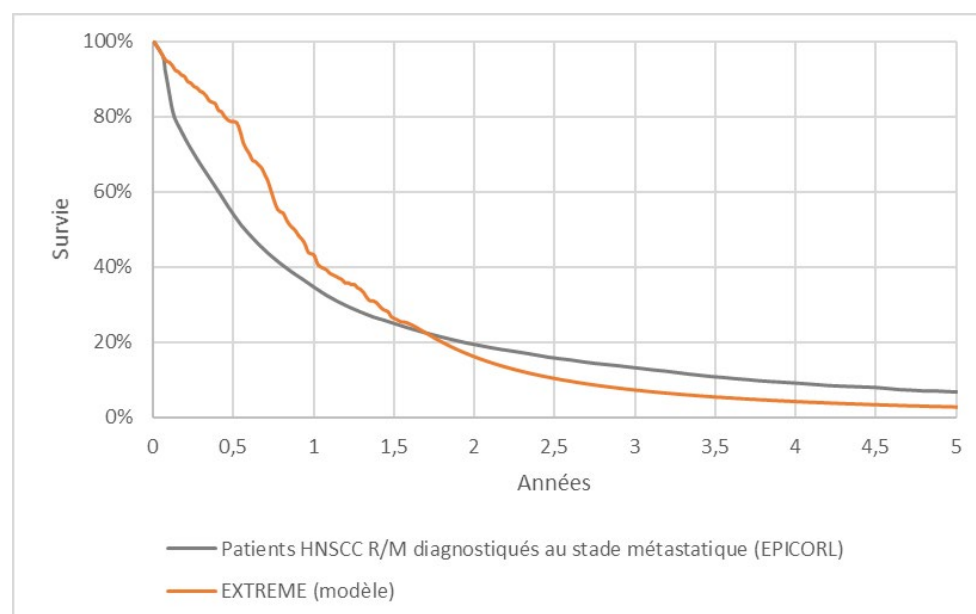
Parmi les patients traités par EXTREME, 2,7% étaient encore en vie à 5 ans, soit un taux légèrement inférieur au taux modélisé (3,4%).

Validation externe bras EXTREME

- Données issues des bases médico-administrative françaises

Les résultats d'EPICORL semblent montrer une surestimation de la survie modélisée jusqu'à environ 20 mois puis une sous-estimation jusqu'à 5 ans. Les données d'EPICORL ne permettent cependant pas d'identifier la survie des patients en 1^{re} ligne de traitement d'un CETEC R/M.

Figure 11. Survie globale des patients modélisés dans le bras EXTREME de l'analyse de référence et des patients diagnostiqués au stade métastatique identifiés dans l'étude EPICORL



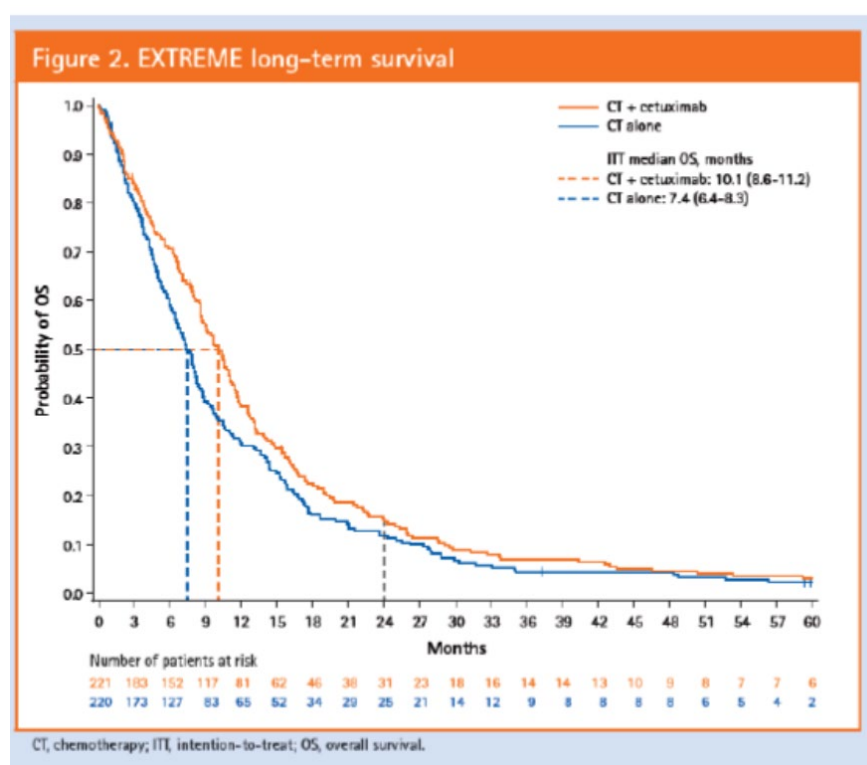
- Données issues d'essais cliniques

La modélisation de la SG pour les patients du bras EXTREME aboutit à une survie médiane de 10,4 mois et un taux de survie à 5 ans de 3,4%. Les survies modélisées sont similaires à celles observées dans les essais, à l'exception de l'essai TPEX dont les meilleurs résultats sont expliqués par l'inclusion de patients éligibles au cisplatine uniquement, sélectionnant les patients de meilleur pronostic.

Tableau 18. Médianes de SG et SSP modélisée pour le bras EXTREME et rapportée dans les essais réalisés chez les patients CETEC R/M

	Modélisée	EXTREME	TPEXTREME	CETMET	KN048
SG médiane	10,4	10,1	13,4	8,4	10,7
SSP médiane	5,1	5,6	6,1	4,4	5,2

Figure 12. Survie globale à 5 ans dans l'essai EXTREME (essai Vermorken 2014).



- Autres sources potentielles

Des recherches d'autres sources de données potentielles ont été menées, mais aucune source n'a pu être identifiée.

- Les données de registres de cancers en France ne présentent pas les données par stade de la maladie et les données de survie tous stades confondus ne sont pas pertinentes pour valider les extrapolations dans l'indication.
- Le rapport de l'INCA (RAPSURVIE) datant de 2010 présente la survie des patients atteints de cancer par localisation et par stade. Cependant, sur la période de cette étude (1994-1999) le régime EXTREME n'était pas encore le traitement standard dans cette indication.

Validation croisée

Au moment de l'évaluation, aucune source n'a été identifiée pour produire une validation croisée.

Analyse de la HAS

La démarche mise en œuvre pour la vérification technique est bien décrite.

Les simulations du modèle auraient pu être comparées aux données de survies observées dans l'essai KN048 à différents points de temps afin de vérifier la cohérence des ajustements : individuellement, pour chaque bras, et globalement, en analysant l'évolution des différentiels modélisés par rapport aux différentiels observés. Cette analyse des différentiels aurait été d'autant plus pertinente qu'il a été choisi de ne pas utiliser la même fonction paramétrique pour les différents bras.

L'extrapolation des courbes de survie inverse la tendance en termes de survie globale entre pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association dans la population CPS ≥ 20 . En effet, alors que la médiane de survie observée dans l'essai est plus importante sous pembrolizumab en monothérapie par rapport au pembrolizumab en association (14,9 vs 14,7 mois), la survie globale moyenne

modélisée est meilleure sous pembrolizumab en association (25,8 vs 31,4). Si les choix d'extrapolation sont techniquement acceptables, ils doivent être discutés au regard des conclusions auxquelles ils aboutissent et de leur plausibilité clinique. L'amélioration de la survie sous pembrolizumab en association à distance de l'arrêt de l'adjonction de la chimiothérapie reste une hypothèse à confirmer par des données de vie réelle à plus long terme.

Les validations externes ont été réalisées et sont conformes au vu des données disponibles.

Concernant la validation croisée, si l'avis final de l'évaluation médico-économique déposée au NICE n'a pas été publié, une discussion sur la cohérence des études et sur les principales différences aurait pu être proposée.

5.7. Résultats présentés par l'industriel

5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

Dans l'analyse principale de l'analyse de référence, réalisée sur la population CPS $\geq$ 1, la frontière d'efficience est composée d'EXTREME (traitement de référence) et de pembrolizumab en association. Pembrolizumab en monothérapie est faiblement dominé. Le RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME est estimé à 75 443 €/QALY et à 49 968€/année de vie. Cela représente un gain de 0,78 QALY et de 1,18 année de vie pour un surcoût de 58 962 €.

Dans les analyses en sous-population, les résultats sont les suivants :

- CSP 1 à 19 : le RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME est estimé à 136 509 €/QALY et à 84 895 €/année de vie. Cela représente un gain de 0,23 QALY et de 0,38 année de vie pour un surcoût de 32 260 €.
- CPS $\geq$ 20 : la frontière d'efficience est composée d'EXTREME, de pembrolizumab en monothérapie et de pembrolizumab en association. Le RDCR de pembrolizumab en monothérapie vs EXTREME est estimé à 74 859 €/QALY et à 55 173 €/année de vie gagnée. Cela représente un gain de 0,55 QALY et de 0,75 année de vie pour un surcoût de 41 110 €. Le RDCR de pembrolizumab en association versus pembrolizumab en monothérapie est estimé à 100 652 €/QALY et à 57 955 €/année de vie. Cela représente un gain de 0,27 QALY et de 0,47 année de vie pour un surcoût de 27 239 €.

Tableau 19. Ensemble des résultats selon la population considérée

	Résultats						Frontière d'efficacité	
Popula- tion to- tale de l'indica- tion AMM		Coût total	QALY	AV	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)		
	EX-TREME	95 507€	0,90	1,30	Référence	Référence		
	Pembro mono	122 054€	1,23	1,76	FD	FD		
	Pembro asso	154 469€	1,68	2,48	75 443€	49 968		
Sous popula- tion CPS 1 à 19		Coût total	QALY	An- nées de vie	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)		
	EX-TREME	91 959 €	0,83	1,20	Référence	Référence		
	Pembro	124 219 €	1,06	1,58	136 509€	84 895€		
	Pembro asso							
Sous popula- tion CPS ≥ 20		Coût to- tal	QALY	An- nées de vie	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)		
	EXTREME	97 969 €	0,99	1,40	Référence	Référence		
	Pembro mono	139 079€	1,54	2,15	74 859 €	55 173€		
	Pembro asso	166 318€	1,81	2,62	100 652€	57 955€		

5.7.1. Résultats de l'analyse de coût et des résultats de santé

► Analyse de référence sur l'ensemble des patients présentant un score CPS ≥ 1

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de CETEC et traité par pembrolizumab en association sur l'horizon temporel de 10 ans est de 154 469€, dont [REDACTED] de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED] %). Ce coût est de 122 054€, dont [REDACTED] de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED] %) pour un patient traité par pembrolizumab en monothérapie. Les coûts de suivis représentent une part importante du coût total dans le coût relatif des trois traitements pris en compte.

Les patients sous pembrolizumab en association restent plus longtemps dans l'état sans progression (10,29 mois vs 7,71 mois en SSP), et ont une durée de vie plus longue que les patients sous EXTREME (2,48 années vs 1,30 année). Les patients sous pembrolizumab en monothérapie, restent également plus longtemps dans l'état sans progression que ceux d'EXTREME (9,88 vs 7,71 mois), et ont une durée de vie plus longue que les patients sous EXTREME (1,76 vs 1,30). Le gain de survie reportés pour pembrolizumab en association et en monothérapie versus EXTREME est plus important après progression.

Le nombre d'année de vie en parfaite santé est prolongé pour pembrolizumab en association de 0,78 années par rapport à EXTREME et de 0,45 années par rapport à pembrolizumab en monothérapie. Pour les deux options de pembrolizumab, à la différence d'EXTREME, le gain en QALY est supérieur en post-progression.

► Analyse en sous-populations

Patients présentant un score CPS compris entre 1 et 19

Dans cette sous-population, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de CETEC et traité par pembrolizumab en association sur l'horizon temporel de 10 ans est de 124 219€, dont [REDACTED] de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED] %).

Les patients sous pembrolizumab en association restent plus longtemps dans l'état sans progression (7,76 mois vs 7,58 mois pour EXTREME), et ont une durée de vie plus longue que les patients sous EXTREME (18,95 vs 14,38 mois).

Le gain de survie reportée pour pembrolizumab en association est plus important après progression.

Par rapport à EXTREME, le traitement par pembrolizumab en association prolongeait la survie et la survie ajustée par la qualité de vie respectivement de 0,38 années et 0,24 QALY.

Patients présentant un score CPS ≥ 20

Dans cette sous-population, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de CETEC et traité par pembrolizumab en association sur l'horizon temporel de 10 ans est de 166 318 €, dont [REDACTED] de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED] %). Ce coût est de 139 079 €, dont [REDACTED] de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED] %) pour un patient traité par pembrolizumab en monothérapie. Les coûts de suivis représentent une part importante du coût total dans le coût relatif des trois traitements pris en compte.

Les patients sous pembrolizumab en association restent plus longtemps dans l'état sans progression (12,84 mois vs 7,80 mois), et ont une durée de vie plus longue que les patients sous EXTREME (2,62 ans vs 1,4 an). Néanmoins, le gain principal en année de vie sous pembrolizumab est obtenu post progression (9,61 mois sur un total de 14,65 mois gagnés).

Les patients sous pembrolizumab en monothérapie, en revanche, restent moins longtemps dans l'état sans progression que sous ceux pembrolizumab en association (11,97 mois), et ont une durée de vie mois longue (25,74 contre 31,47 mois). Pembrolizumab en monothérapie apporte un gain de temps passé en SSP de 0,74 mois et de 4,16 mois en SPP par rapport à EXTREME soit un différentiel total d'année de vie de 4,9 mois.

Le gain de survie reporté pour pembrolizumab en association ou en monothérapie par rapport EXTREME est plus important après progression.

Le nombre d'année de vie ajusté sur la qualité de vie est prolongé de 9,78 mois (0,82) années sous pembrolizumab en association et de 6,57 mois (0,55 an) sous pembrolizumab en monothérapie par rapport à EXTREME. Le gain de QALY associé à pembrolizumab en association par rapport à pembrolizumab en monothérapie est de 3,24 mois.

Le gain en QALY reporté pour pembrolizumab en association (5,78 SPP vs 4,00 SSP) ou en monothérapie (3,34 SPP et 3,23 SSP) par rapport EXTREME est plus important après progression

Tableau 20. Ensemble des résultats de l'analyse de coûts et de santé selon la population considérée

	Résultats de l'analyse de coûts				Résultats de santé				
Population totale de l'indication AMM (CPS≥1)	Postes de coûts	EXTREME	Pembro mono	Pembro asso			SSP	SPP	Total années
	Suivi maladie				EXTREME	AV	7,71	7,91	1,30
	Acquisition					QALY	5,89	5,35	0,90
	Test PD-L1 CPS				Pembro asso	AV	10,29	19,48	2,48
	Administration					QALY	7,83	12,72	1,68
	Suivi TT				Pembro mono	AV	9,88	11,28	1,76
	EI					QALY	7,55	7,63	1,23
	Total actualisé	95 507 €	122 054 €	154 469 €					
Sous population CPS 1 à 19	Postes de coûts	EXTREME	Pembro asso			SSP	SPP	Total années	
	Suivi maladie			EXTREME	AVV	7,58	6,80	1,20	
	Acquisition				QALY	5,79	4,6	0,83	
	Test PD-L1 CPS			Pembro asso	AV	7,76	11,19	1,58	
	Administration				QALY	5,91	7,31	1,06	

	Suivi TT EI Total actua- lisé	 € 91 959 €	 124 219 €																																						
Sous population CPS ≥ 20	Postes de coûts	EXTREME	Pembro mono	Pembro asso																																					
	Suivi maladie																																								
	Acquisition																																								
	Test PD-L1																																								
	CPS																																								
	Administration																																								
	Suivi TT EI Total actua- lisé	 97 969 €	 139 079 €	 166 318 €																																					
					<table><tr><th colspan="2"></th><th>SSP</th><th>SPP</th><th>Total années</th></tr><tr><td rowspan="2">EXTREME</td><td>AV</td><td>7,80</td><td>9,02</td><td>1,40</td></tr><tr><td>QALY</td><td>6,06</td><td>6,33</td><td>0,99</td></tr><tr><td rowspan="2">Pembro asso</td><td>AV</td><td>12,84</td><td>18,63</td><td>2,62</td></tr><tr><td>QALY</td><td>10,05</td><td>12,11</td><td>1,81</td></tr><tr><td rowspan="2">Pembro mono</td><td>AV</td><td>11,97</td><td>13,77</td><td>2,15</td></tr><tr><td>QALY</td><td>9,29</td><td>9,67</td><td>1,54</td></tr></table>							SSP	SPP	Total années	EXTREME	AV	7,80	9,02	1,40	QALY	6,06	6,33	0,99	Pembro asso	AV	12,84	18,63	2,62	QALY	10,05	12,11	1,81	Pembro mono	AV	11,97	13,77	2,15	QALY	9,29	9,67	1,54
		SSP	SPP	Total années																																					
EXTREME	AV	7,80	9,02	1,40																																					
	QALY	6,06	6,33	0,99																																					
Pembro asso	AV	12,84	18,63	2,62																																					
	QALY	10,05	12,11	1,81																																					
Pembro mono	AV	11,97	13,77	2,15																																					
	QALY	9,29	9,67	1,54																																					

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

► Population CPS ≥ 1

Tableau 21. Analyses de sensibilité sur les choix structurant de l'évaluation CPS ≥1

Résultats (AR pembro asso 75 443€/QALY)			Frontière efficience	Pembrolizumab en monothérapie	Pembrolizumab en association	
Nom	AR	AS		RDCR (€/QALY)	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Horizon temporel	10 ans	15 ans	EXTREME ; pembro asso	-	66 666€	-12%
Actualisation	2,5%	0%	EXTREME ; pembro asso	-	71 647€	-5%
		4%	EXTREME ; pembro asso	-	77 815€	+3%

► Sous-population CPS 1 à 19

Tableau 22. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation 1≤CPS<20

Résultats (AR = 136 509€/QALY)			Frontière efficience	Pembrolizumab en association	
Nom	AR	AS		RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Horizon temporel	10 ans	15 ans	EXTREME pembro asso	138 932€	+2%
Actualisation	2,5%	0%	EXTREME pembro asso	131 245€	-4%
		4%	EXTREME pembro asso	139 710€	2%

► **Sous-population CPS ≥ 20**

Tableau 23. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation CPS ≥20

Résultats (AR = pembro mono 74 859€/QALY ; pembro asso 100 652€/QALY)			Frontière efficience	Pembro monothérapie		Pembro association	
Nom	AR	AS		RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Horizon temporel	10 ans	15 ans	EXTREME Pembro mono Pembro asso	75 793€	1%	84 567 €	-16%
Actualisation	2,5%	0%	EXTREME Pembro mono Pembro asso	72 820€	-3%	92 388€	-8%
		4%	EXTREME Pembro mono Pembro asso	76 091€	2%	106 082€	5%

5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

► Population CPS ≥ 1

Tableau 24. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population CPS ≥ 1

Résultats (AR pembro asso 75 443€/QALY)			Frontière efficience	Pembrolizumab en monothérapie	Pembrolizumab en association	
Nom	AR	AS		RDCR (€/QALY)	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Effet traitement	Maintenu	Absence d'effet à 5 ans	EXTREME ; pembro asso	-	75 503€	0%
Extrapolation SG	Mono : Exponentielle	Log-logistique	EXTREME; pembro mono pembro asso	61 220€	110 033€	+46%
	Asso : Log-normale	Exponentielle	EXTREME; pembro mono pembro asso	80 736€	129 404€	+72%
Extrapolation SSP	EXTREME : Log-logistique	Exponentielle	EXTREME ; pembro asso	-	72 623€	-4%
	Mono Exponentielle	Log normale	EXTREME ; pembro asso	-	75 443€	0%
	Asso Exponentielle	Log logistique	EXTREME ; pembro asso	-	74 091€	-2%
Durée de traitement	EXTREME Exponentielle	Gompertz	EXTREME ; pembro asso	-	75 756€	0%
	Observées + arrêt 24 mois	SSP sans règle d'arrêt	EXTREME ; pembro asso	-	90 787€	20%
2 ^e ligne	NA	L2 : répartition traitement KN048	EXTREME ; pembro asso	-	72 547€	-4%
		L2 : répartition traitement experts	EXTREME ; pembro asso	-	71 069€	-6%
		L2 : durée nivolumab (avis CEESP Nivolumab)	EXTREME ; pembro asso	-	69 199€	-8%
EI	Sans ajustement	Ajustement des taux	EXTREME; pembro mono pembro asso	77 168€	83 397€	+11%
Utilités	Valeur moyenne pré/post progression	Approche fondée sur un modèle de régression EI et délai avant décès pris en compte	EXTREME; pembro mono pembro asso	65 101€	76 661€	+2%

Focus sur l'analyse intégrant les 2^e lignes de traitement

Trois analyses intégrant les 2^e ligne sont proposées.

La 1^{re} se fonde sur les données de l'essai clinique KN048 pour estimer :

- les proportions de patients recevant une 2^e ligne parmi ceux ayant interrompu la première ligne de traitement,
- la répartition des traitements de 2^e ligne (Tableau 25) ;
- les durées des traitements (durées moyenne par traitement déterminées pour les bras pembrolizumab monothérapie et pembrolizumab en association et appliquées au bras EXTREME) (Tableau 26).

Tableau 25. Répartition des traitements de 2^e ligne

	Pembro mono	Pembro asso	EXTREME
Combinaison de chimiothérapie			
EXTREME			
Monothérapie de chimiothérapie			
Cetuximab			
Nivolumab			
Capecitabine			

Tableau 26. Durée des traitements de 2^e ligne

	Pembro mono	Pembro asso
Combinaison de chimiothérapie	2,82	2,68
EXTREME	4,44	4,88
Monothérapie de chimiothérapie	1,98	2,38
Cetuximab	3,06	1,97
Nivolumab	3,61	4,04
Capecitabine	2,43	4,68

Les taux d'EI associés aux différents régimes sont rapportés sont fondés sur la littérature :

- Combinaison et monothérapie de chimiothérapie (Soulieres D 2017) ;
- EXTREME (KN048, identique 1^e ligne) ;
- Cétuximab (Fayette J 2016) ;
- Nivolumab (Ferris RL 2016) ;
- Capecitabine (Martinez-Trufero J 2010).

Pour les patients recevant un traitement de 2^e ligne dans cette analyse de sensibilité, les coûts liés aux traitements (acquisition, administration, suivi spécifique prise en charge des EI) et les désutilités associées aux EI sont appliqués.

La 2^e se distingue de la 1^{re} uniquement sur le choix de la répartition des traitements post-progression. Dans cette analyse la répartition des traitements post-progression vise à représenter l'évolution des pratiques en se fondant sur l'avis de 2 experts oncologiques.

La répartition des traitements dans la 2^e ligne appliquée dans cette analyse est la suivante :

- Après EXTREME : des patients reçoivent nivolumab ;
- Après pembrolizumab en monothérapie : des patients reçoivent EXTREME, paclitaxel + cétuximab ;

- Après pembrolizumab en association : ■■■ des patients reçoivent paclitaxel + cétuximab.

La 3^e analyse est identique à la 1^{re} avec comme différence la durée appliquée à nivolumab (5,6 mois).

Focus sur l'analyse modifiant la méthode de prise en compte des utilités

Dans cette analyse, un modèle de régression a été utilisé pour estimer l'utilité des états pré et post progression.

Le modèle retenu est un modèle à effets mixtes permettant l'analyse longitudinale de la qualité de vie associée aux états de santé. Le modèle retenu a été ajusté sur les résultats EQ-5D de KN048 afin de caractériser la qualité de vie des patients en fonction des événements et caractéristiques suivants : progression, ECOG = 1, survenue d'EI de grade ≥ 3 , durée avant décès définie selon les catégories : >180 jours, 90 – 180 jours, 30 – 90 jours, 0 – 30 jours.

Une utilité de base de 0,7732 est appliquée aux patients à l'initiation du modèle.

Une désutilité de -0,07062 est appliquée en post-progression, soit une utilité de 0,7026.

Des désutilités de -0,05601, -0,1859 et -0,3532 sont appliqués aux patients dans les états pré- et post-progression selon que leur durée de survie restante était comprise entre 90 et 180 jours, 30 et 90 jours et 0 et 30 jours, respectivement.

Une désutilité de -0,04806 est associée aux taux d'EI de grade ≥ 3 spécifiques aux traitements pré- et post-progression reçus.

► Population CPS 1 à 19

Tableau 27. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population CPS 1 à 19

Résultats (AR pembro asso 136 509€/QALY)				
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	$\Delta(\%)$ vs. AR
Effet traitement	Maintenu	Absence d'effet à 5 ans	136 412€	0%
Durée de traitement	Observées + arrêt 24 mois	SSP sans règle d'arrêt	136 013€	0%
2 ^e ligne	NA	L2 : répartition traitement KN048	128 459€	-6%
		L2 : répartition traitement experts	124 959€	-8%
		L2 : durée nivolumab (avis CEESP Nivolumab)	117 248€	-14%
EI	Sans ajustement	Ajustement des taux	141 539€	+4%
Utilités	Valeur moyenne pré/post progression	Approche fondée sur un modèle de régression EI et délai avant décès pris en compte	120 368€	-12%

► Population CPS ≥ 20

Tableau 28. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population CPS ≥ 20

Résultats (AR pembro mono : 74 859€ vs EXTREME pembro asso 100 652 €/QALY)			Frontière efficience	Pembrolizumab en monothérapie		Pembrolizumab en association	
Nom	AR	AS		RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Effet traitement	Maintenu	Absence d'effet à 5 ans	EXTREME ; pembro mono pembro asso	74 817€	0%	100 782 €	0%
Extrapolation SG	Mono : exponentielle	Log-logistique	EXTREME; pembro mono pembro asso	61 078€	-18%	997 610 €	+891%
Extrapolation SSP	Asso : exponentielle	Log normale	EXTREME; pembro asso	Faib. dominé	-	71 146€	-29%
	Asso : exponentielle	Log logistique	EXTREME ; pembro mono pembro asso	74 859€	0%	91 081€	-10%
Durée de traitement	Observées + arrêt 24 mois	SSP sans règle d'arrêt	EXTREME ; pembro asso	Faib. dominé	-	114 109 €	+13 %
2 ^e ligne	NA	L2 : répartition traitement KN048	EXTREME ; pembro asso	Faib. Dominé	-	80 490 €	-20%
		L2 : répartition traitement experts	EXTREME ; pembro asso	Faib. Dominé	-	78 999 €	-22%
		L2 : durée nivolumab (avis CEESP Nivolumab)	EXTREME ; pembro mono pembro asso	76 341 €	+4%	78 980 €	-22%
EI	Sans ajustement	Ajustement des taux	EXTREME; pembro mono pembro asso	74 087€	-1%	107 532€	+7%
Utilités	Valeur moyenne pré/post progression	Approche fondée sur un modèle de régression EI et délai avant décès pris en compte	EXTREME; pembro mono pembro asso	66 896€	-11%	110 519 €	+10%

5.8.3. Incertitude liée aux prix de pembrolizumab retenue dans le modèle

► Population CPS ≥ 1

Tableau 29. Analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab population CPS ≥ 1

AR Résultats (AR pembro asso 75 443€/QALY)	AS	Frontière efficience	Pembro- lizumab en mo- nothéra- pie	Pembrolizumab en association vs pembro mono	
			RDCR (€/QALY)	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
	- ■	Pembro mono Pembro asso	-	64 465€	- 15%
	- ■	EXTREME; pembro mono pembro asso	13 540€	65 892€	- 13%
	- ■	EXTREME; pembro mono pembro asso	38 738€	68 032€	- 10%

Figure 13. Evolution du RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS ≥ 1

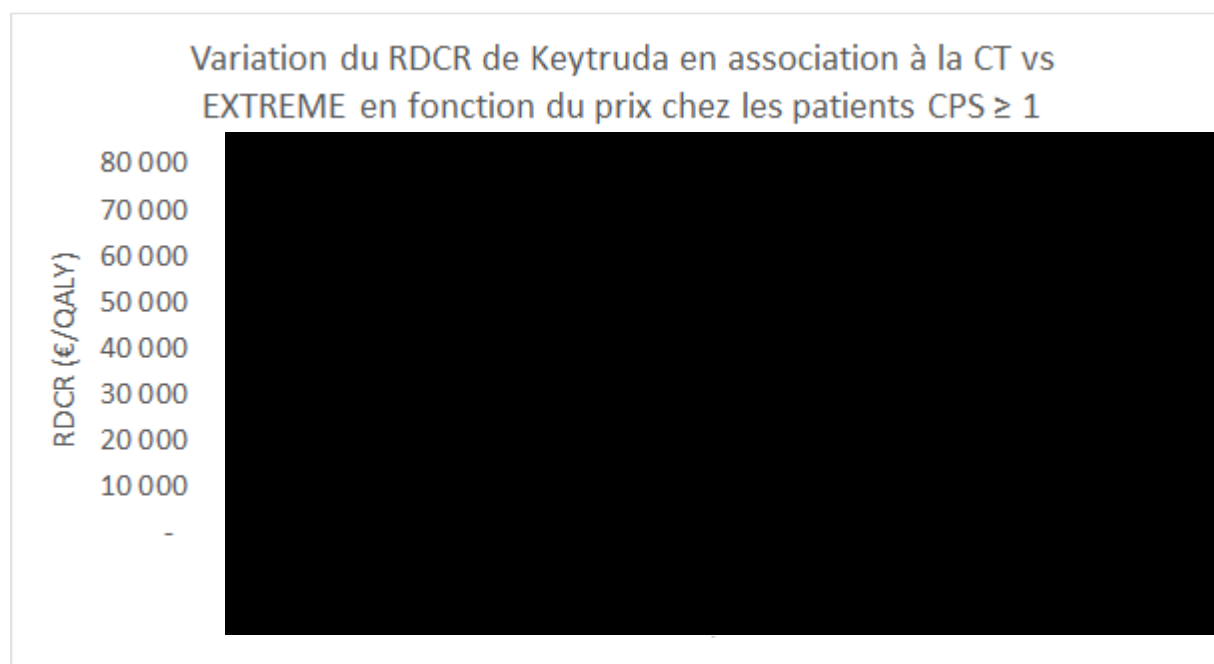
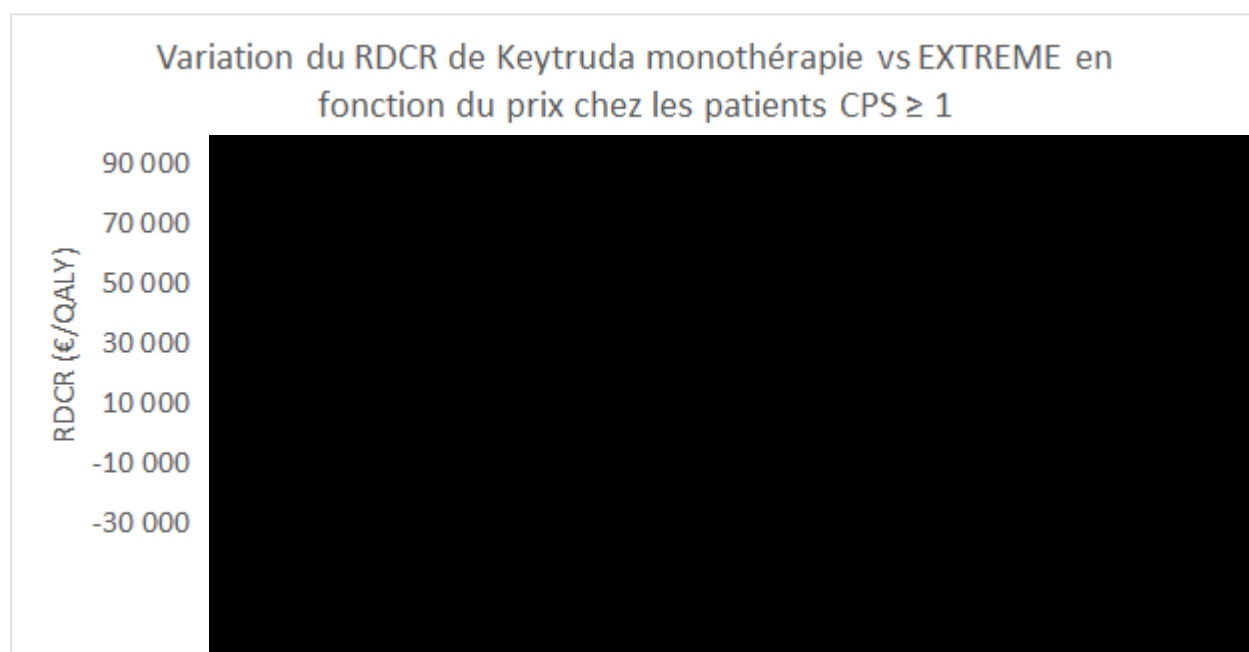


Figure 14. Evolution du RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS ≥ 1



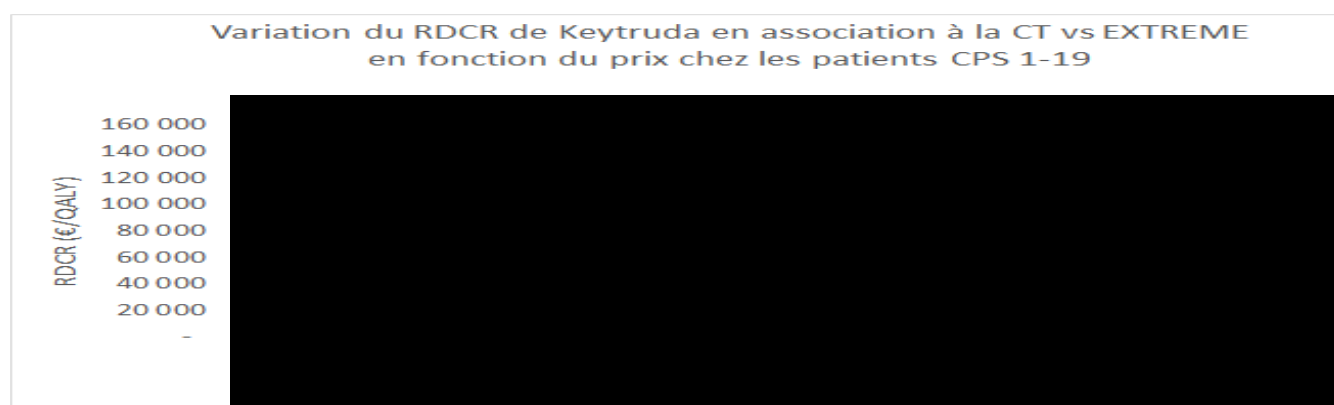
Note : avec une variation du prix de [REDACTED] %, pembrolizumab en monothérapie domine EXTREME, c'est-à-dire qu'il est moins cher ([REDACTED] d'économie) et plus efficace (+0,33 QALY) que le régime EXTREME.

► **Population CPS 1 à 19**

Tableau 30. Analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab population CPS 1 à 19

AR Résultats (AR pembro asso 136 509 €/QALY)	AS	Pembrolizumab en association	
		RDCR (€/QALY)	$\Delta(\%)$ vs. AR
[REDACTED]	[REDACTED]	23 850€	-83%
	[REDACTED]	46 382€	-66%
	[REDACTED]	80 180€	-41%

Figure 15. Evolution du RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS 1 à 19



► Population CPS ≥ 20

Tableau 31. Analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab population CPS ≥ 1

AR	AS	Frontière efficience	Pembrolizumab en monothérapie		Pembrolizumab en association	
			RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Prix :	■	EXTREME; pembro mono; pembro asso	18 180 €	- 76%	88 631€	- 12%
	■	EXTREME, pembro mono, pembro asso	29 516 €	- 61%	91 035€	- 10%
	■	EXTREME, pembro mono, pembro asso	46 519 €	- 38%	94 641€	-6%

Figure 16. Evolution du RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS ≥20

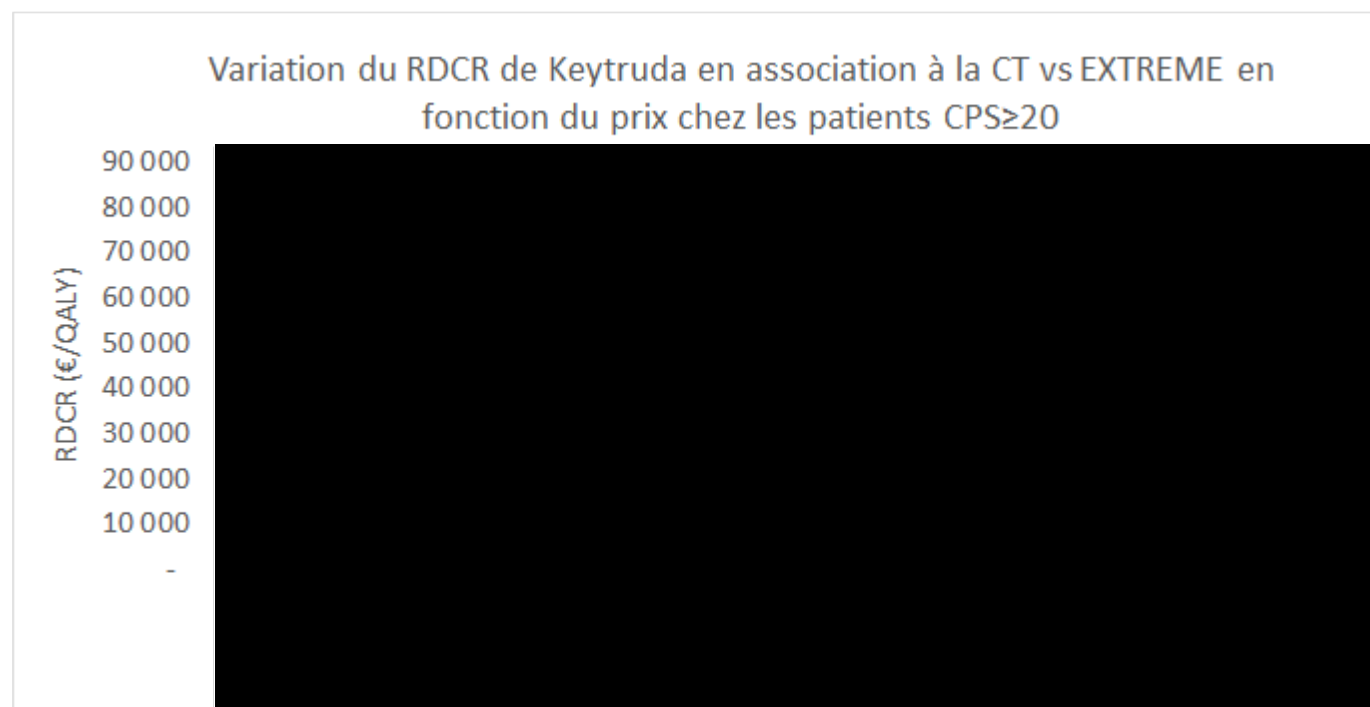
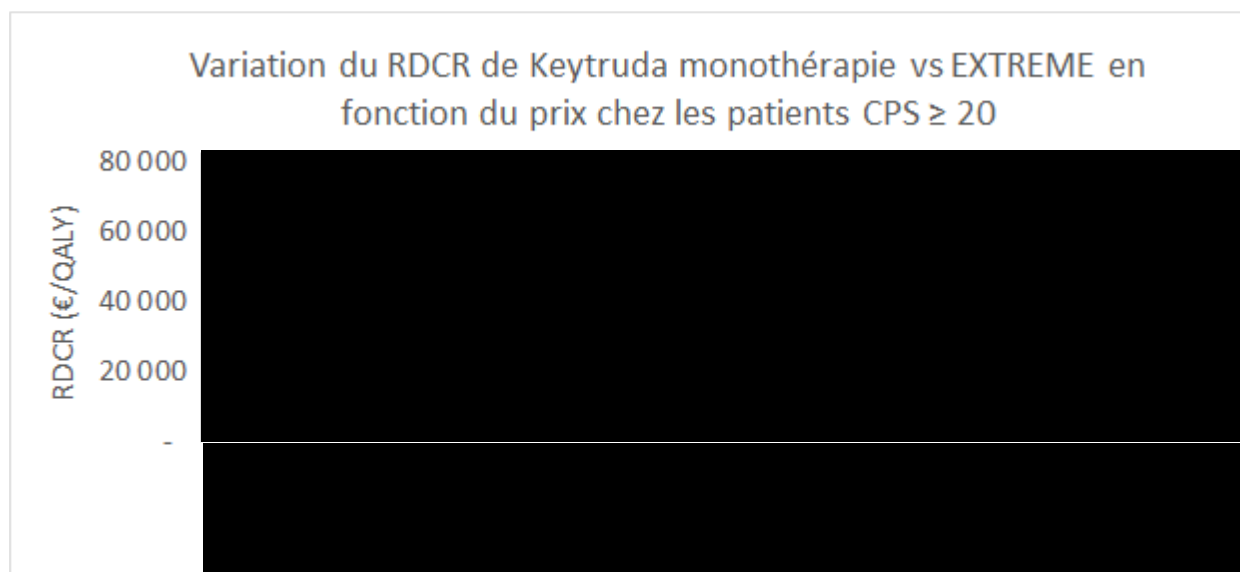


Figure 17. Evolution du RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS ≥ 20



5.8.4. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

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

► Analyse de sensibilité déterministe

Ces analyses univariées portent sur l'ensemble des paramètres du modèle. Les variations appliquées sont celles des intervalles de confiance (IC) à 95% ou définies sur la base d'une hypothèse.

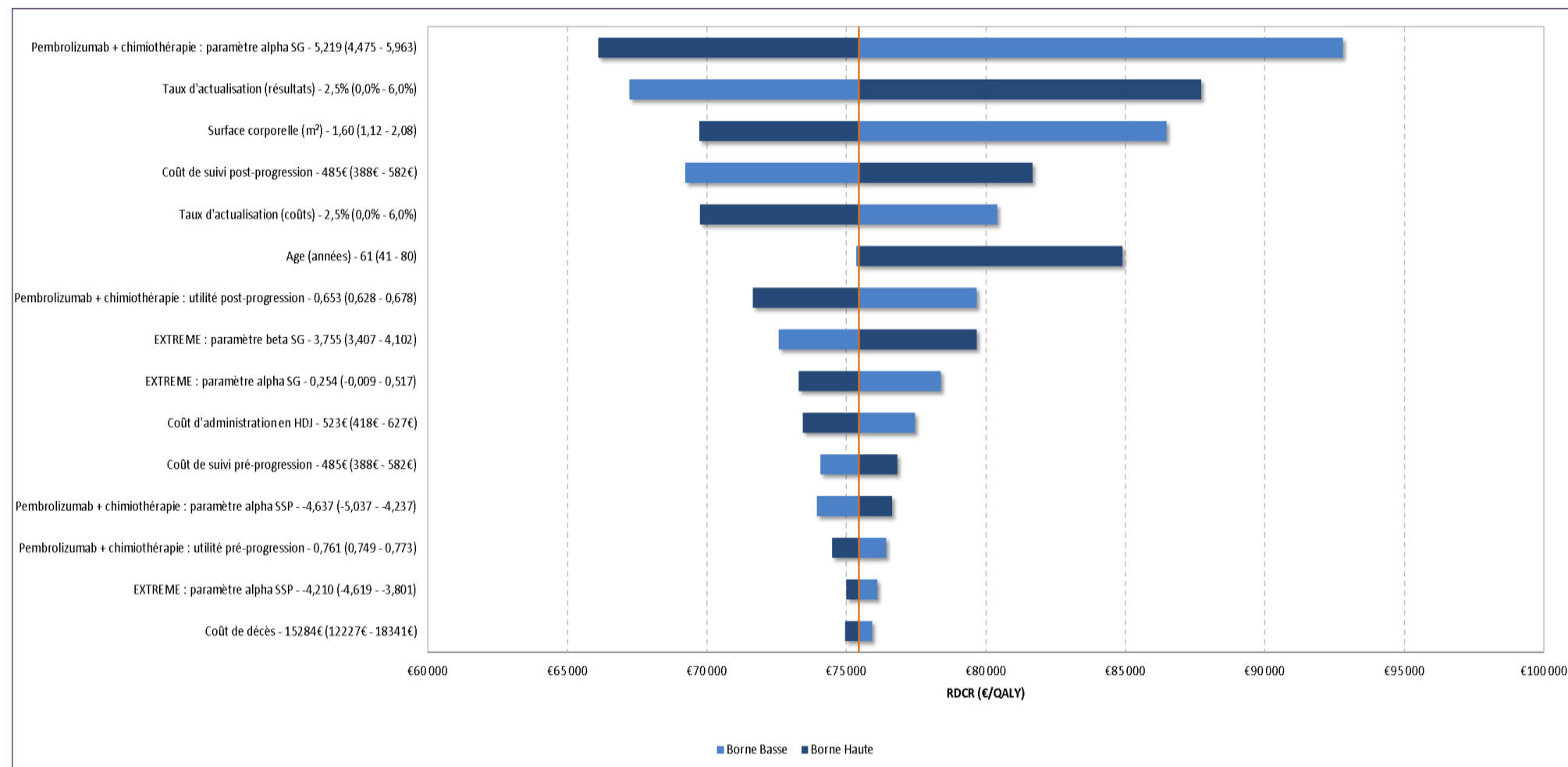
Les 5 variables qui ont le plus d'impact parmi celles qui ont été testées pour chacune des populations ainsi que les graphiques de Tornado sont présentés pour chaque population.

Population CPS ≥ 1

Tableau 32. Analyses de sensibilité déterministe pembro asso vs EXTREME population CPS ≥ 1

Analyse de référence 75 443€/QALY €/QALY			RDCR		Pourcentage de variation du RDCR	
	Référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Pembro asso- paramètre alpha SG :	5,219	(4,475 ; 5,963)	92 785 €	66 103 €	+ 23%	-12%
Surface corporelle (m ²) :	1,60	(1,12 ; 2,08)	86 469 €	69 724 €	+19%	-8%
Coût de suivi post-progression	485€	(388€ ; 582€)	69 225 €	81 661 €	-8%	+8%
Age	61 ans	(41 ; 80)	75 357 €	84 893 €	0%	+13%
Pembro asso - utilité post-progression	0,653	(0,628 ; 0,678)	79 659 €	71 651 €	6%	-5%

Figure 18. Diagramme de tornado pembro asso vs EXTREME



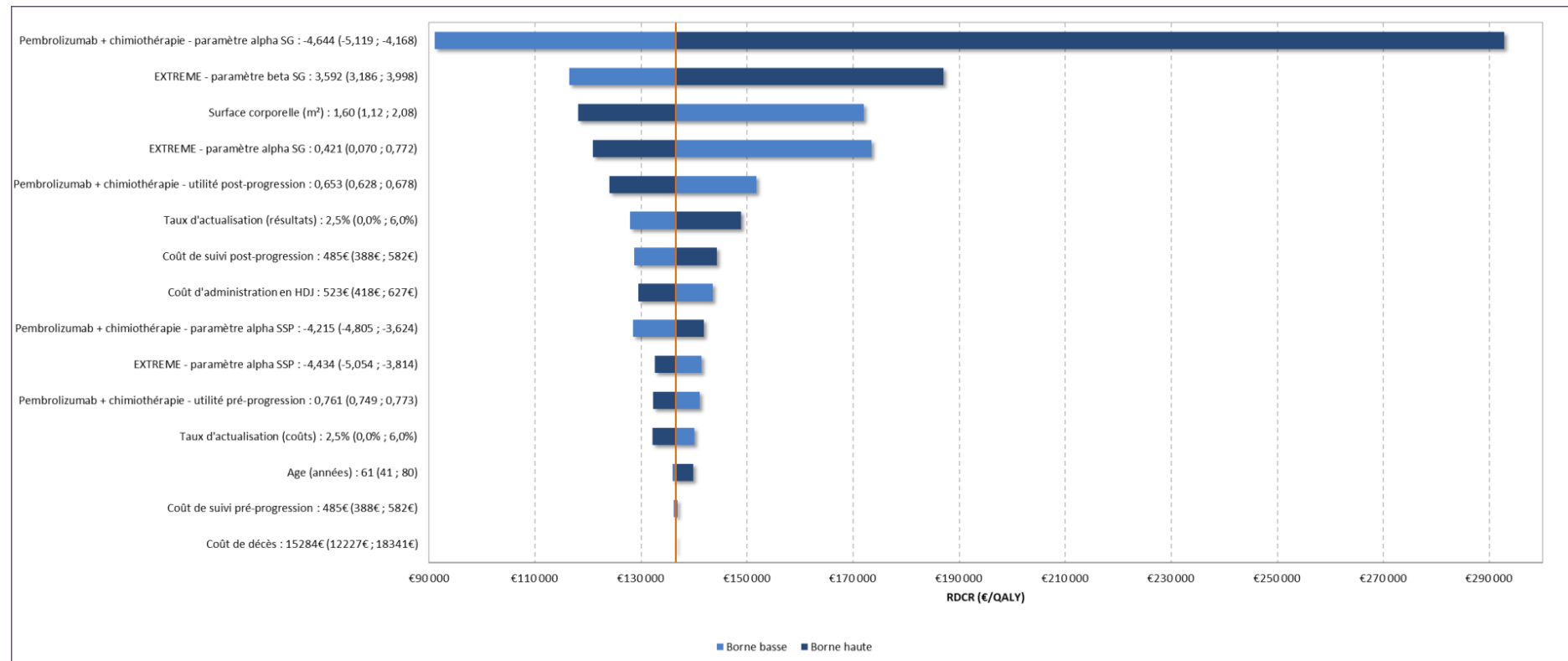
Bien que ce traitement soit faiblement dominé en analyse de référence, l'industriel a également présenté l'impact des variations des paramètres sur le RDCR de pembrolizumab monothérapie vs. EXTREME. Les paramètres qui ont le plus d'impact sont la variation de la survie globale au-delà de 80 semaines pour le bras pembrolizumab monothérapie, la surface corporelle des patients traités, et la variation de la survie sans progression au-delà de 52 semaines pour le bras EXTREME. Les variations du RDCR sont comprises entre +38% et -18%.

Population CPS 1 à 19

Tableau 33. Analyses de sensibilité déterministe pembro asso vs EXTREME population CPS 1 à 19

Analyse de référence 136 509€/QALY			RDCR		Pourcentage de variation du RDCR	
	Référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Pembro asso- paramètre alpha SG	-4,644	(-5,119 -4,168)	91 075 €	292 785 €	-33%	+114%
EXTREME - paramètre beta SG	3,592	(3,186 ; 3,998)	116 437 €	187 008 €	-15%	+37%
Surface corporelle (m²) :	1,60	(1,12 ; 2,08)	171 976 €	118 092 €	+26%	-13%
EXTREME - paramètre alpha SG	0,421	(0,070 ; 0,772)	173 443 €	120 892 €	+27%	-11%
Pembro asso - utilité SPP	0,653	(0,628 ; 0,678)	151 770 €	124 037 €	+11%	-9%

Figure 19. Diagramme de tornado pembro asso vs EXTREME



Les paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat de cette analyse sont l'extrapolation de la survie globale pour le bras pembrolizumab en association, celle de la survie sans progression pour le bras EXTREME et la surface corporelle des patients traités.

Population CPS ≥ 20

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont présentés 2 à 2 versus EXTREME pour chacune des options avec pembrolizumab (en association ou en monothérapie).

Pour pembrolizumab en association vs EXTREME, les paramètres qui influencent le plus le RDCR sont les paramètres de la SG pour chacun de ces traitements, la surface corporelle ainsi que les paramètres d'utilité en post-progression et de coûts de suivi en post-progression.

Pour pembrolizumab en monothérapie vs EXTREME, les paramètres qui influencent le plus le RDCR sont les paramètres de la SG pour chacun de ces traitements, la surface corporelle ainsi que les paramètres d'utilité en post-progression.

Tableau 34. Analyses de sensibilité déterministe pembro association vs EXTREME population CPS≥ 20

Analyse de référence 83 374 €/QALY			RDCR		Pourcentage de variation du RDCR	
	Référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Pembro asso- paramètre alpha SG :	-5,644	(-6,235; -5,053)	69 495 €	118 410 €	-17 %	+42%
EXTREME - paramètre beta SG	3,951	(3,359 ; 4,542)	77 475 €	94 021 €	-7%	+13%
Surface corporelle (m²) :	1,60	(1,12 ; 2,08)	93 898 €	77 915 €	+13%	-7%
Pembro asso- utilité SSP	0,650	(0,613 ; 0,687)	89 698 €	77 882 €	-+8%	-7%
Coût de suivi SPP	485€	(388€ ; 582€)	78 449 €	88 299 €	-6%	+6%

Figure 20. Diagramme de tornado pembro asso vs EXTREME

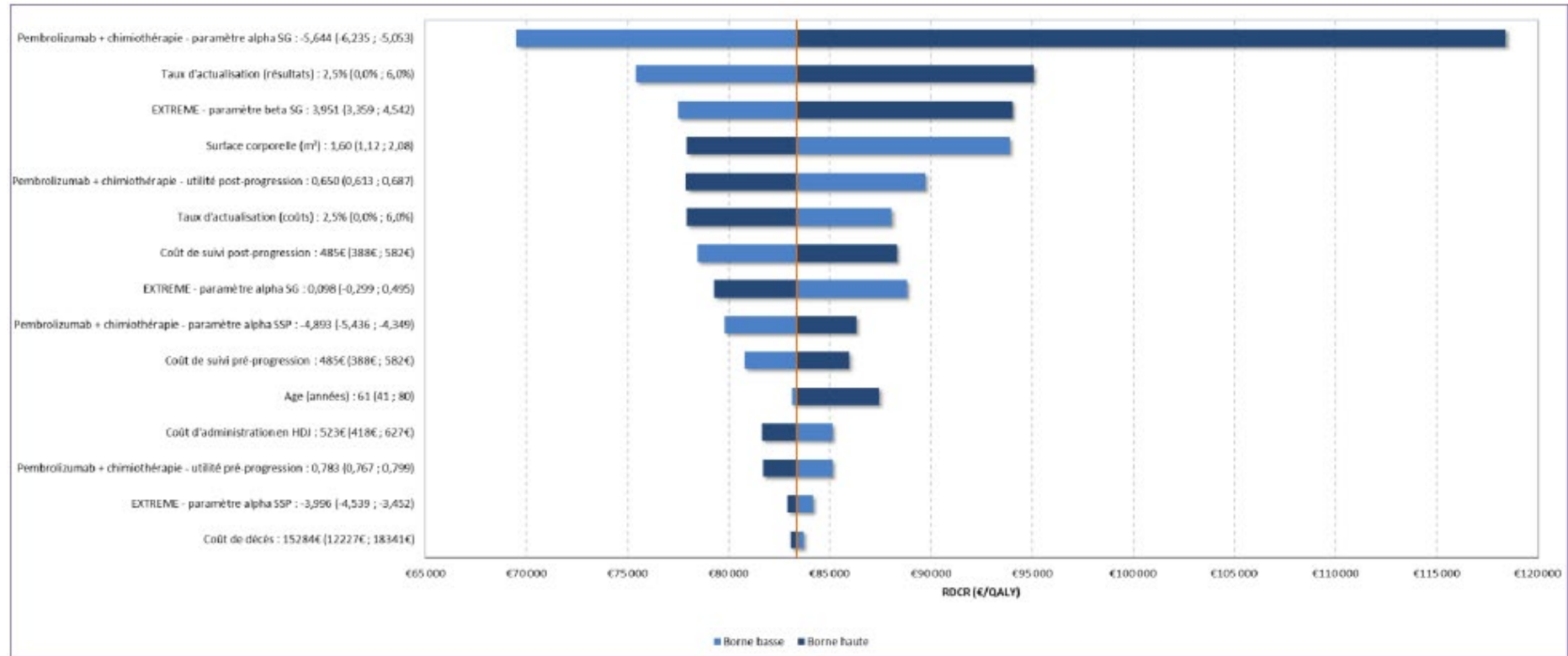
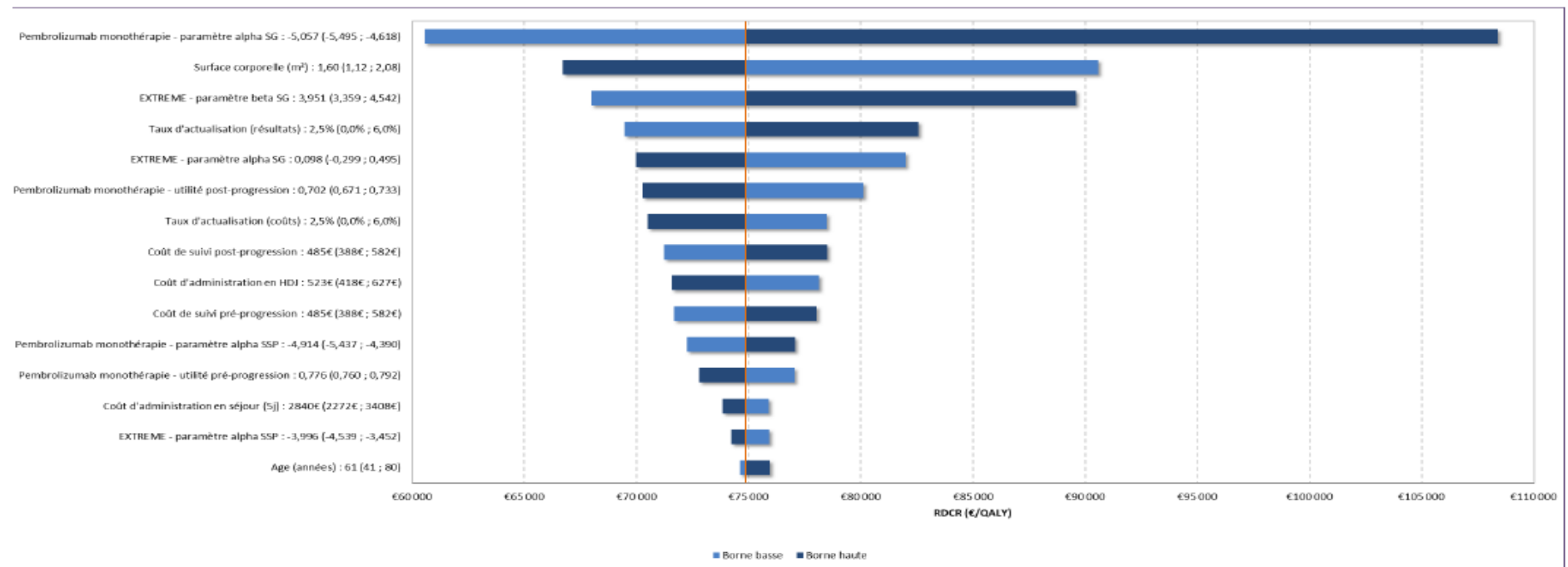


Tableau 35. Analyses de sensibilité déterministe pembro mono vs EXTREME population CPS≥ 20

Analyse de référence 74 859 €/QALY			RDCR		Pourcentage de variation du RDCR	
	Référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Pembro mono- paramètre alpha SG :	-5,057	(-5,495 ; -4,618)	60 544 €	108 402 €	-19 %	+45%
Surface corporelle (m²) :	1,60	(1,12 ; 2,08)	90 570 €	66 710 €	+21%	-11%
EXTREME - paramètre beta SG	3,951	(3,359 ; 4,542)	67 983 €	89 582 €	-9%	+20%
EXTREME - paramètre alpha SG	0,098	(-0,299 ; 0,495)	81 985 €	69 968 €	-10%	+7%
Pembro mono- utilité SPP	0,702	(0,671 ; 0,733)	80 110 €	70 254 €	+7%	-6%

Figure 21. Diagramme de tornado pembro mono vs EXTREME


► **Analyses de sensibilité probabiliste**

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

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentées dans le Tableau 36.

Tableau 36. Distributions des paramètres dans les ASP

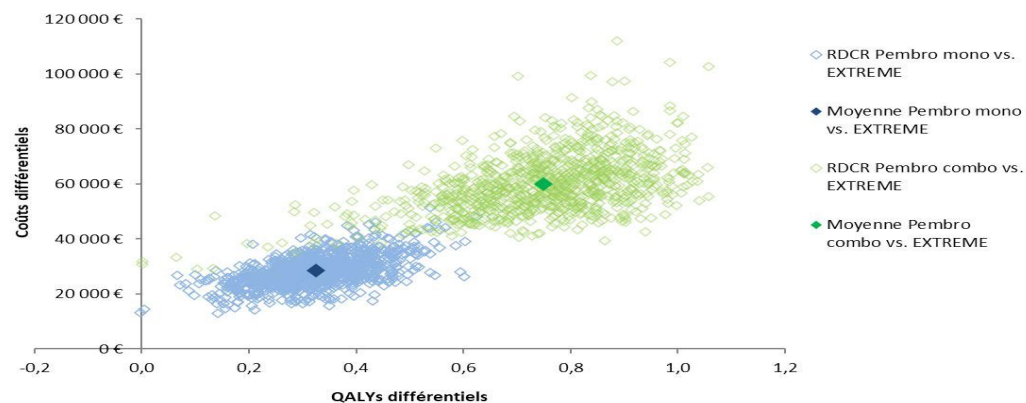
Paramètres	Distribution	Justification
Femmes (%)	Beta	Comprise entre 0 et 1
Poids (kg)/ surface corporelle (m ²)	Log-normale	Distribution asymétrique, positive, alignée sur les données
Age (années)	Gamma	Supérieure à 0
Coefficients des fonctions de survie	Normale multivariée	Variation des coefficients définie selon la matrice de Cholesky pour tenir compte de leur corrélation
Hazard ratios	Log-normale	Distribution asymétrique, positive
Incidence des EI	Gamma	Supérieure à 0
Utilities	Normale	Hypothèse de distribution normale des utilités
Coûts	Fixés	Hypothèse
Consommation de ressource	Gamma	Supérieure à 0
Part des patients consommant les ressources	Beta	Comprise entre 0 et 1
Durée de traitement des lignes d'aval	Gamma	Supérieure à 0

Résultats des analyses de sensibilité probabiliste pour la population CPS ≥ 1

Tableau 37. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence chez les patients CPS ≥ 1

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (€/QALY)
EXTREME	93 140 €	0,90	Référence
Pembrolizumab monothérapie	121 557 €	1,23	87 227 €/QALY
Pembrolizumab + chimiothérapie	153 204 €	1,65	80 008 €/QALY

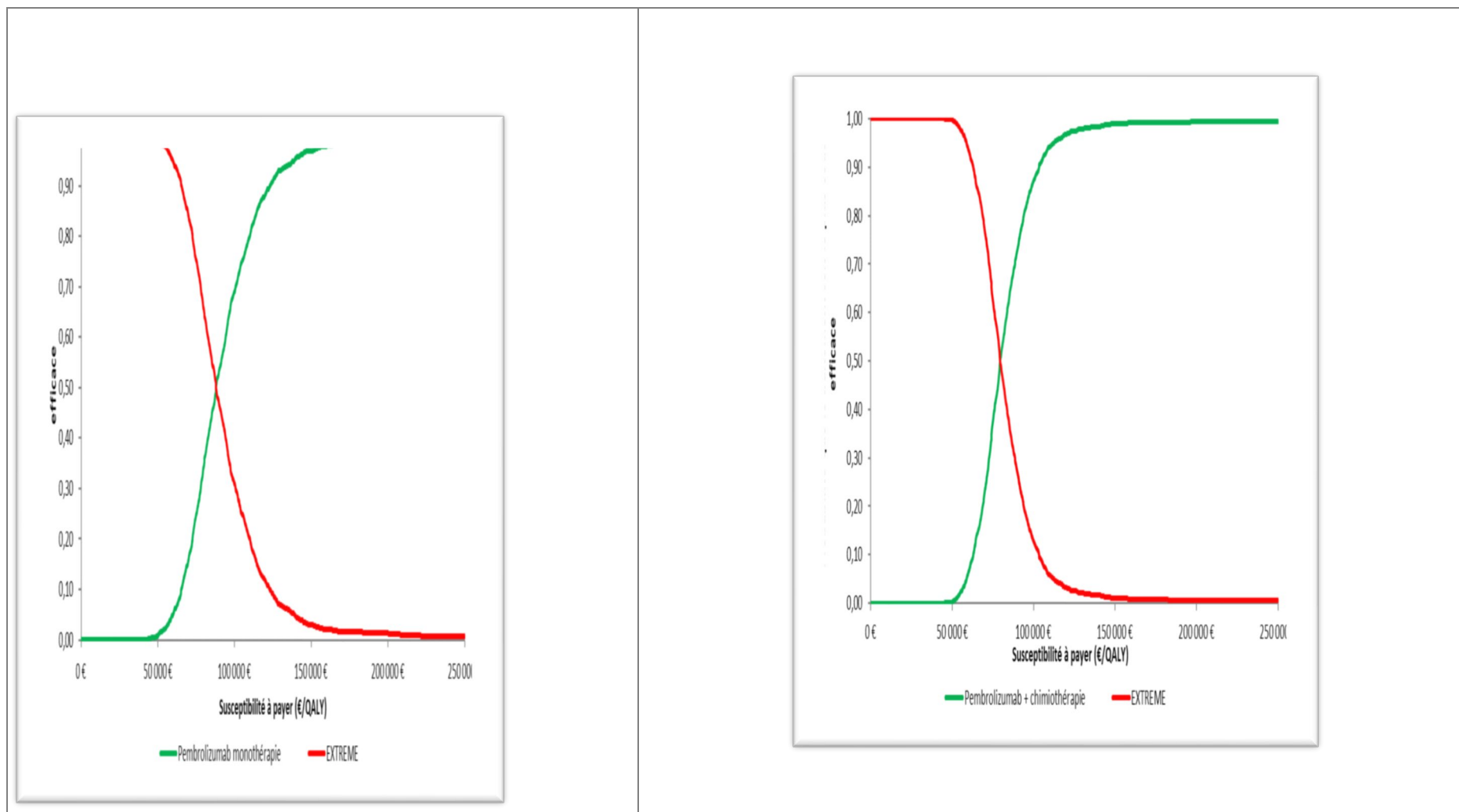
Figure 22. Plan coût efficacité population CPS ≥ 1



Pembrolizumab en monothérapie est plus susceptible d'être plus coût-efficace qu'EXTREME à partir d'une disposition à payer supérieure à 88 000 €/QALY et a une probabilité supérieure à 80% d'être plus cout-efficace qu'EXTREME à partir de 110 000 €/QALY.

Pembrolizumab en association est plus susceptible d'être plus coût-efficace qu'EXTREME à-partir d'une disposition à payer supérieure à 80 000 €/QALY et a une probabilité supérieure à 80% d'être plus cout-efficace qu'EXTREME à partir de 94 000 €/QALY

Figure 23. Courbe d'acceptabilité pembrolizumab vs EXTREME selon le régime de pembrolizumab (association ou monothérapie) population CPS ≥ 1

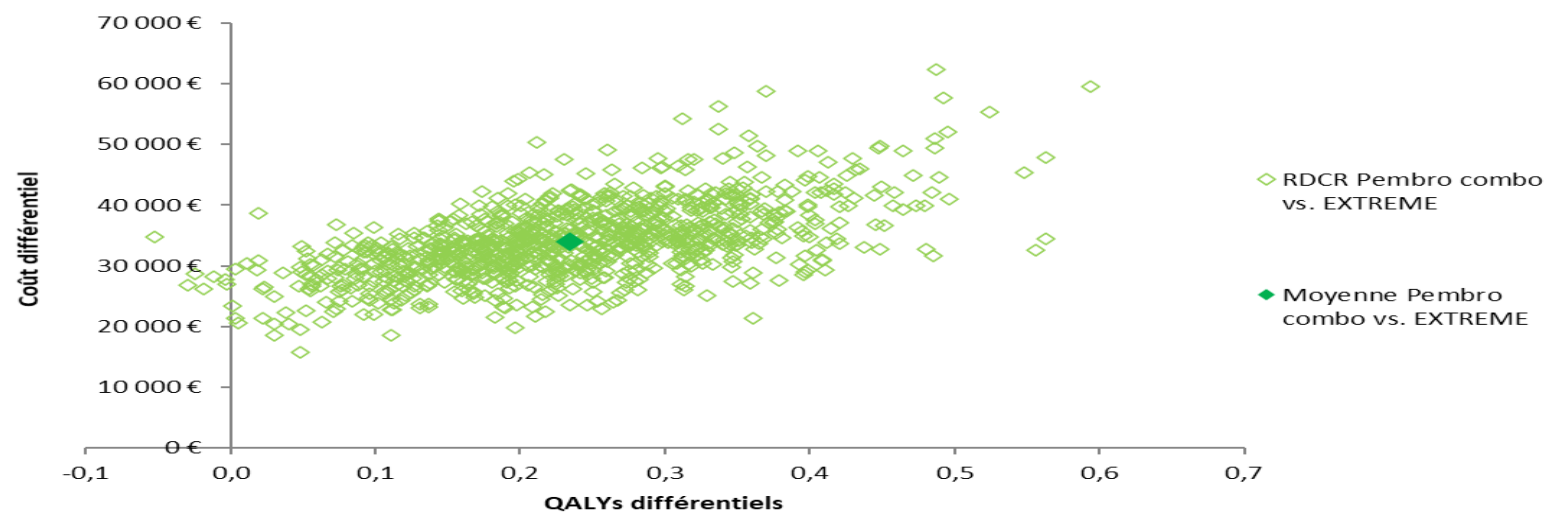


Résultats des analyses de sensibilité probabiliste pour la population CPS 1 à 19

Tableau 38. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence population CPS 1 à 19

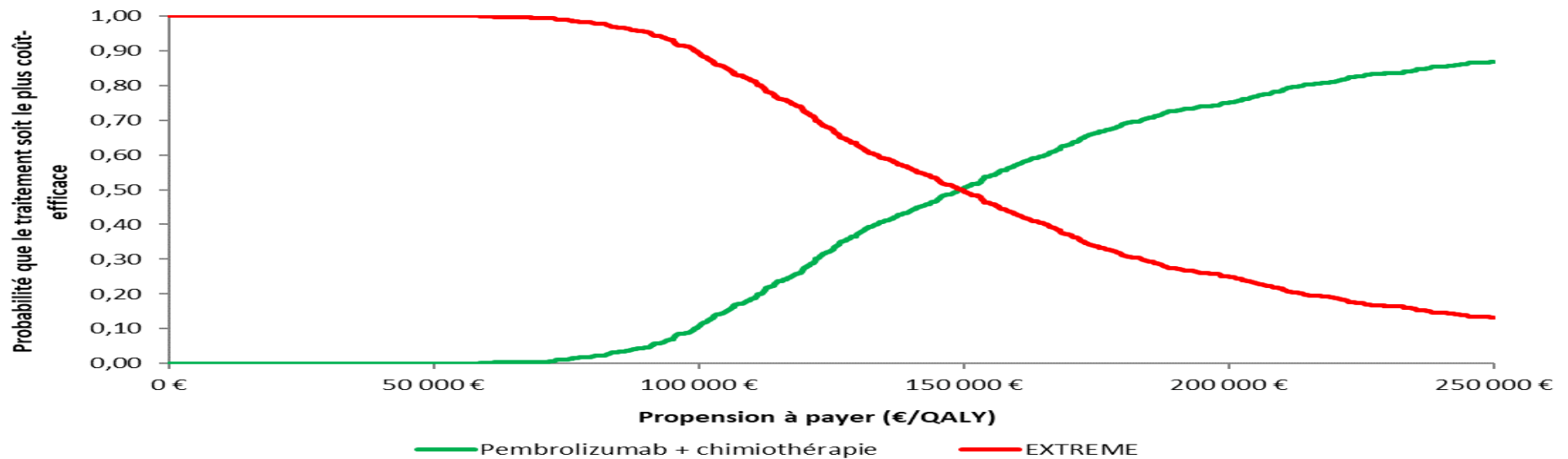
Intervention	Coût total	QALY	RDCR (€/QALY) vs EXTREME
EXTREME	89 784 €	0,83	Référence
Pembrolizumab + chimiothérapie	123 804 €	1,07	144 897 €/QALY

Figure 24. Plan coût efficacité population CPS ≥ 20



Pembrolizumab en association à la chimiothérapie est plus susceptible d'être plus coût-efficace qu'EXTREME à partir d'une disposition à payer supérieure à 150 000 €/QALY et a une probabilité supérieure à 80% d'être plus cout-efficace qu'EXTREME à partir de 214 000 €/QALY.

Figure 25. Courbes d'acceptabilité pembrolizumab vs EXTREME selon le régime de pembrolizumab population CPS 1 à 19

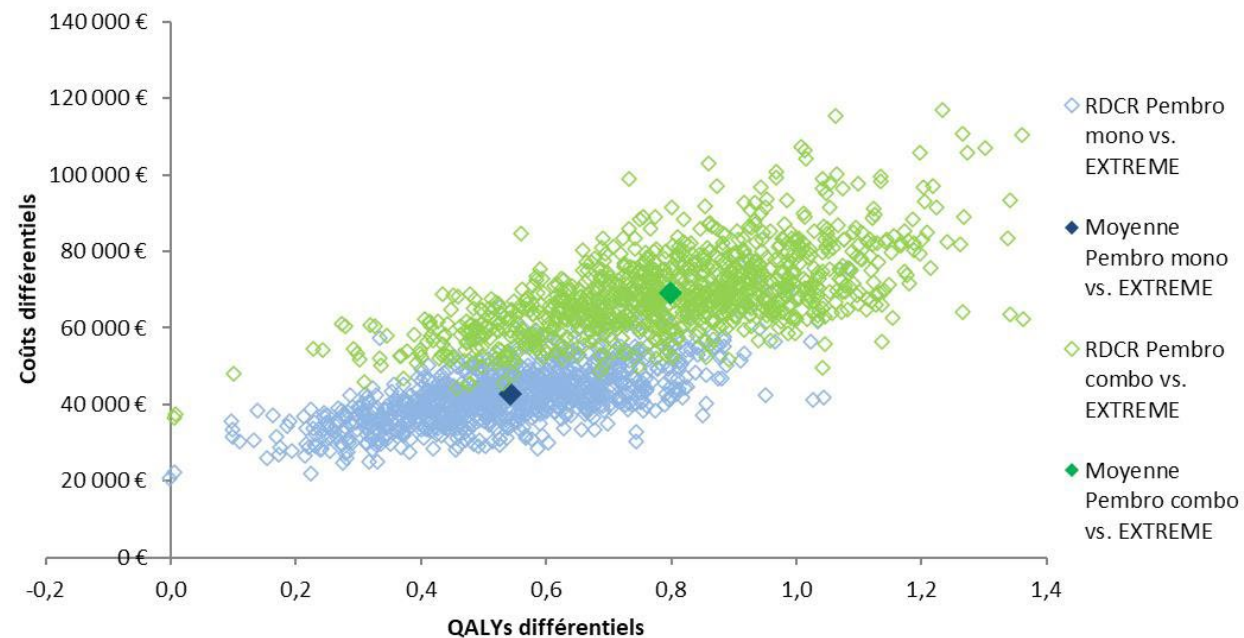


Résultats des analyses de sensibilité probabiliste pour la population CPS ≥ 20

Tableau 39. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence population CPS ≥ 20

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (€/QALY) vs EXTREME
EXTREME	95 557 €	1,00	Référence
Pembrolizumab monothérapie	138 338 €	1,54	78 912 €/QALY
Pembrolizumab + chimiothérapie	164 808 €	1,79	86 721 €/QALY

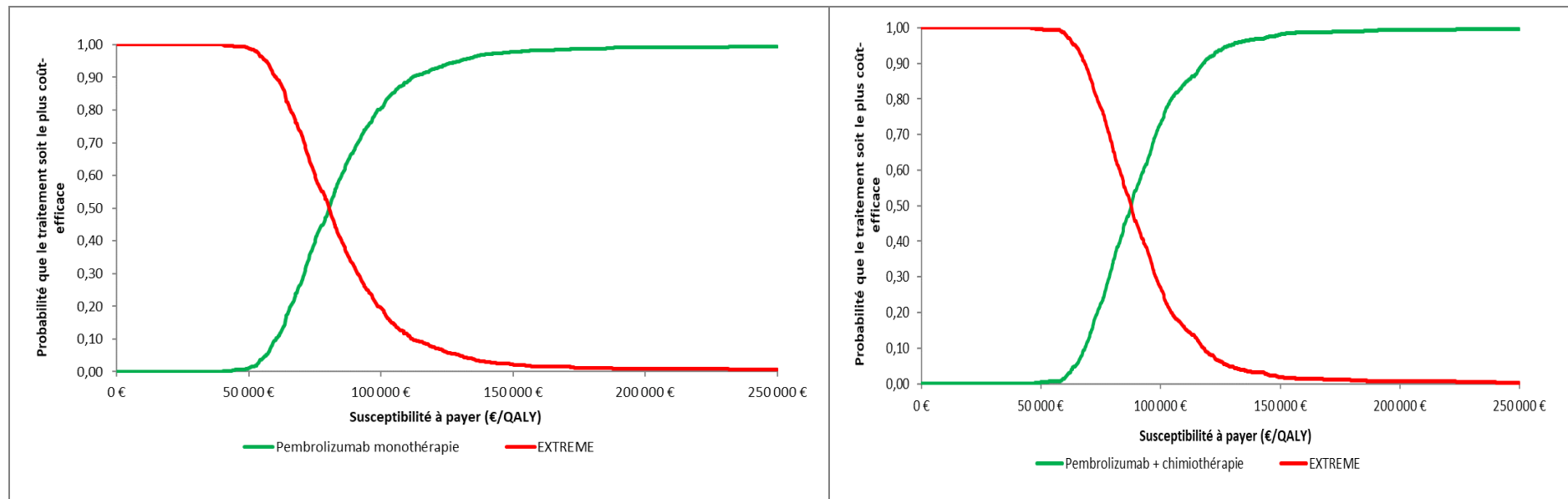
Figure 26. Plan coût efficacité population CPS $\geq$ 20



Pembrolizumab monothérapie est plus susceptible d'être plus coût-efficace qu'EXTREME à partir d'une disposition à payer supérieure à 80 000 €/QALY et a une probabilité supérieure à 80% d'être plus cout-efficace qu'EXTREME à partir de 99 000 €/QALY.

Pembrolizumab en association à la chimiothérapie est plus susceptible d'être plus coût-efficace qu'EXTREME à partir d'une disposition à payer supérieure à 88 000 €/QALY et a une probabilité supérieure à 80% d'être plus cout-efficace qu'EXTREME à partir de 104 000 €/QALY.

Figure 27. Courbes d'acceptabilité pembrolizumab vs EXTREME selon le régime de pembrolizumab population CPS ≥ 20



5.8.5. Analyses en scénario multi-comparateurs

Suite à l'échange technique, l'analyse multi comparateurs a été présentée en analyse en scénario. Cette analyse permet d'explorer l'incertitude associée à la restriction des comparateurs pris en compte en analyse de référence. Si EXTREME est le régime le plus prescrit au moment de l'évaluation, d'autres associations peuvent être administrées.

Dans cette analyse, outre pembrolizumab (en association ou en monothérapie) et EXTREME, sont pris en compte les associations à base de cétuximab : Cétuximab + platine ; Cétuximab + platine + paclitaxel et Cétuximab + platine + docétaxel.

► Méthode

Estimation des courbes de survie

L'extrapolation de la SG et de la SSP des autres comparateurs est réalisée en supposant un effet traitement relatif dépendant du temps versus EXTREME. Les HR ont été obtenus par une méta-analyse en réseau (MAR) à polynôme fractionné sous l'hypothèse que l'efficacité des chimiothérapies est indépendante du niveau d'expression PD-L1.

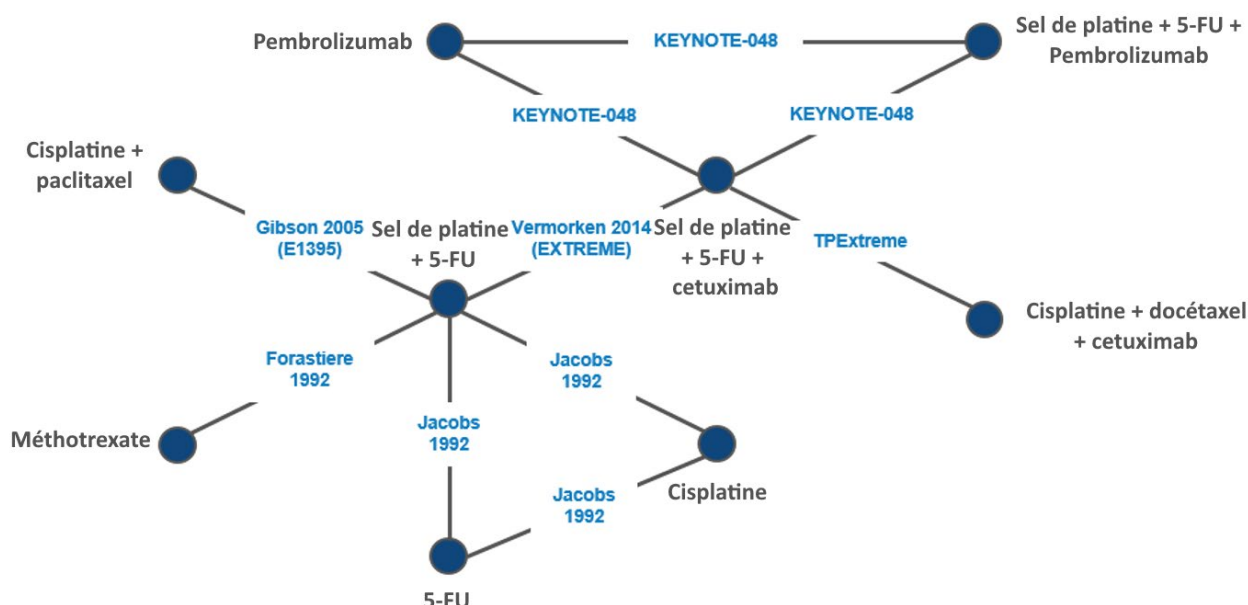
Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre pour construire le réseau. Elle a permis d'identifier 30 essais contrôlés randomisés correspondant à une 1^{re} ligne de traitement de CETEC.

Considérant l'hétérogénéité liée au critère d'inclusion sur le délai depuis la fin du traitement systématique administré dans le cadre d'une thérapie multimodale pour maladie localement avancée entre les essais identifiés, seuls les essais réalisés strictement chez des patients ayant terminé ce traitement plus de six mois avant l'inclusion (cf. critère de KN048) ont été retenus.

Considérant les comparateurs retenus, 8 essais ont été analysés et fait l'objet d'une évaluation de leur qualité⁵ (KN048, (Jacobs C 1992), (Hong 1983, (Forastiere AA 1992) ; E1395 (Gibson MK 2005), EXTREME (Vermorken JB 2008), TPExtreme (Guigay J FJ 2019) et B490 (Bossi P 2017)). Le risque de biais de tous les essais était estimé comme faible.

Constitution du réseau

Figure 28. Réseau de la MAR



⁵ Le risque de biais a été évalué au moyen de l'outil Cochrane Collaboration's Risk of Bias.

Le réseau se compose de 3 essais qui permettent de documenter l'efficacité de comparateurs pertinents :

- EXTREME
- cétuximab + platine + docétaxel
- Pembrolizumab en association ou en monothérapie.

En l'absence de certains comparateurs du réseau de référence, des hypothèses d'équivalence entre comparateurs ont été posées. Ainsi, il est considéré que :

- Pour la SG :
 - Cétuximab + Sels de platine + paclitaxel = Cétuximab + sels de platine + docétaxel
 - Cétuximab + Sels de platine = EXTREME
- Pour la SSP :
 - Cétuximab + Sels de platine = EXTREME
 - Cétuximab + Sels de platine + taxane = EXTREME

Les analyses sont basées sur l'application de HR dépendants du temps aux courbes de survies relative au bras EXTREME. Un modèle polynomial fractionné du second ordre a été retenu pour les analyses, avec $p_1 = 1$ et $P_2 = 0$. Des modèles à effets fixes ont été mis en œuvre. La sélection du modèle était basée sur le critère d'information DIC.

La SSP et SG des patients traités par le régime EXTREME sont modélisées de façon identique à l'analyse de référence.

Estimation des proportions de survenus d'événements intercurrents

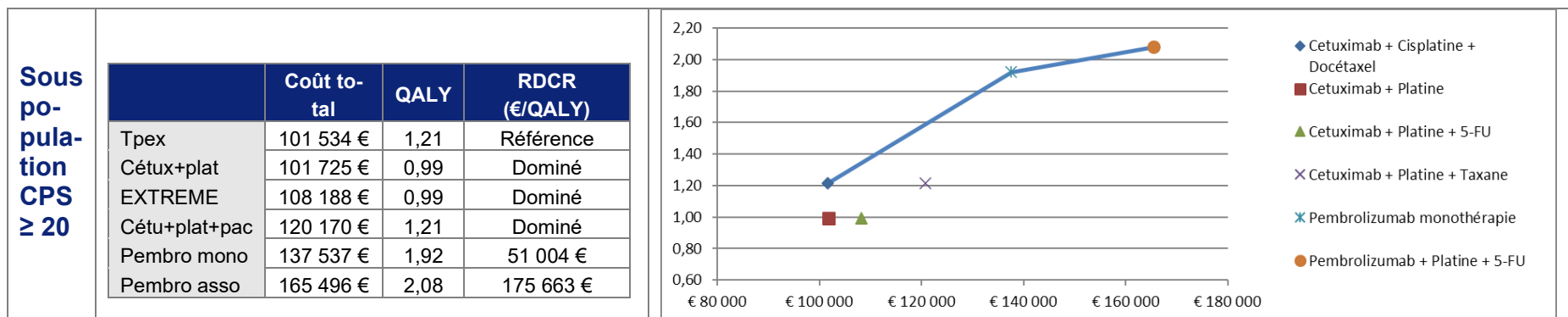
Pour les comparateurs autres que ceux de l'essai KN048, la sélection des EI s'est faite à partir des essais cliniques suivants (Bossi P 2017) (Vermorken JB 2008) selon les mêmes critères que dans l'analyse de référence.

La durée de traitement pour l'ensemble des traitements correspond à la SSP pour l'ensemble des traitements, y compris ceux inclus dans l'essai KN048 avec la règle d'arrêt à 24 mois pour pembrolizumab.

► Résultats de l'analyse en scénario multi tous comparateurs

Tableau 40. Ensemble des résultats selon la population considérée

	Résultats	Frontière d'efficience																												
Popu- lation to- tale	<table><tr><th></th><th>Coût to- tal</th><th>QALY</th><th>RDCR (€/QALY)</th></tr><tr><td>Tpex</td><td>97 915</td><td>1,08</td><td>Référence</td></tr><tr><td>Cétux+plat</td><td>98 817</td><td>0,90</td><td>Dominé</td></tr><tr><td>EXTREME</td><td>105 280</td><td>0,90</td><td>Dominé</td></tr><tr><td>Cétu+plat+pac</td><td>117 173</td><td>1,08</td><td>Dominé</td></tr><tr><td>Pembro mono</td><td>115 890</td><td>1,46</td><td>47 080 €</td></tr><tr><td>Pembro asso</td><td>147 990</td><td>1,64</td><td>177 197 €</td></tr></table>		Coût to- tal	QALY	RDCR (€/QALY)	Tpex	97 915	1,08	Référence	Cétux+plat	98 817	0,90	Dominé	EXTREME	105 280	0,90	Dominé	Cétu+plat+pac	117 173	1,08	Dominé	Pembro mono	115 890	1,46	47 080 €	Pembro asso	147 990	1,64	177 197 €	
		Coût to- tal	QALY	RDCR (€/QALY)																										
	Tpex	97 915	1,08	Référence																										
	Cétux+plat	98 817	0,90	Dominé																										
	EXTREME	105 280	0,90	Dominé																										
	Cétu+plat+pac	117 173	1,08	Dominé																										
	Pembro mono	115 890	1,46	47 080 €																										
Pembro asso	147 990	1,64	177 197 €																											
Sous po- pulation CPS 1 à 19	<table><tr><th></th><th>Coût to- tal</th><th>QALY</th><th>RDCR (€/QALY)</th></tr><tr><td>Cétux+plat</td><td>95 453 €</td><td>0,83</td><td>Référence</td></tr><tr><td>Tpex</td><td>99 551€</td><td>1,03</td><td>20 123 €</td></tr><tr><td>EXTREME</td><td>101 916</td><td>0,83</td><td>Dominé</td></tr><tr><td>Cétu+plat+pac</td><td>122 704€</td><td>1,03</td><td>Dominé</td></tr><tr><td>Pembro asso</td><td>140 202 €</td><td>1,50</td><td>86 067€</td></tr></table>		Coût to- tal	QALY	RDCR (€/QALY)	Cétux+plat	95 453 €	0,83	Référence	Tpex	99 551€	1,03	20 123 €	EXTREME	101 916	0,83	Dominé	Cétu+plat+pac	122 704€	1,03	Dominé	Pembro asso	140 202 €	1,50	86 067€					
		Coût to- tal	QALY	RDCR (€/QALY)																										
	Cétux+plat	95 453 €	0,83	Référence																										
	Tpex	99 551€	1,03	20 123 €																										
	EXTREME	101 916	0,83	Dominé																										
	Cétu+plat+pac	122 704€	1,03	Dominé																										
Pembro asso	140 202 €	1,50	86 067€																											



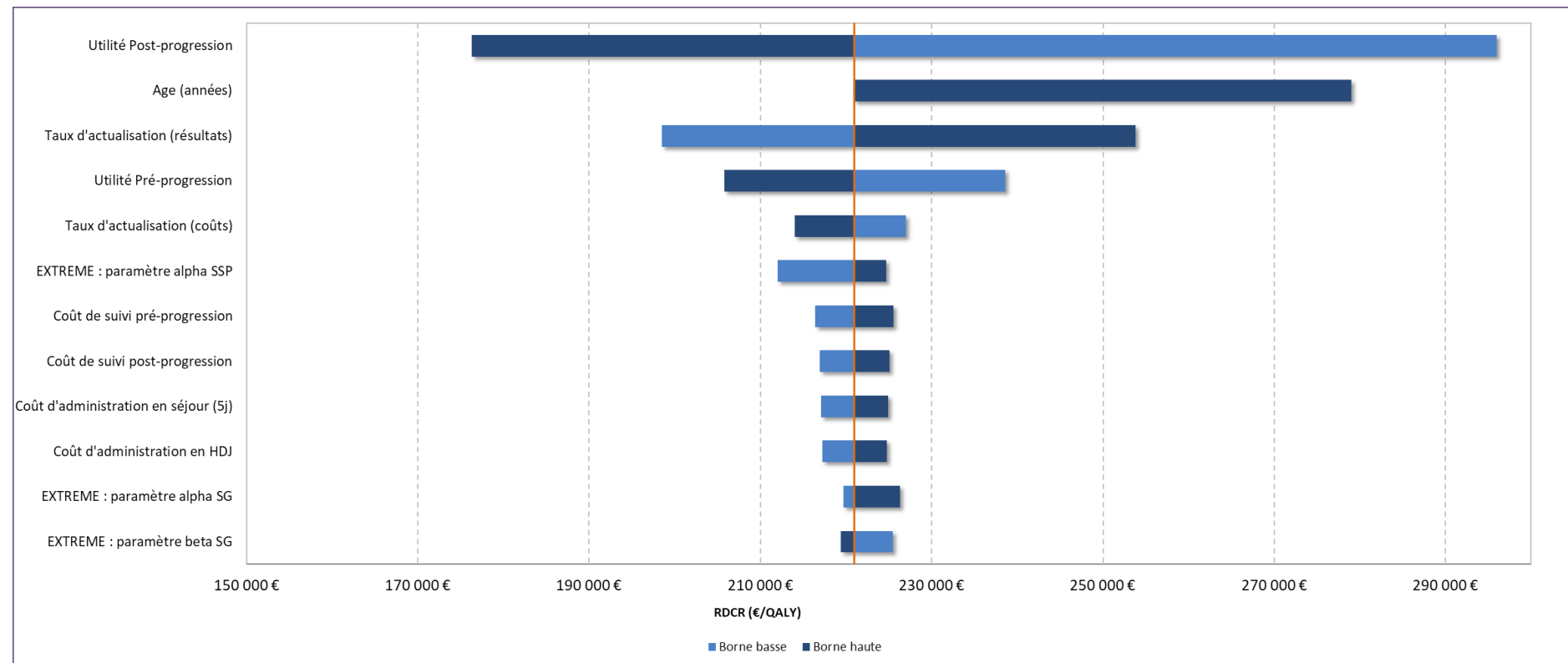
Exploration de l'incertitude autour de l'analyse tous comparateurs

- Population CPS ≥ 1

Une analyse a été proposée pour tester l'impact de la non prise en compte de l'arrêt de traitement à 24 mois. Dans cette analyse les conclusions ne sont pas modifiées mais les RDCR varient : +34% pour pembrolizumab mono vs TPEX et -13% pour pembro asso vs pembro mono.

Des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle ont été conduites.

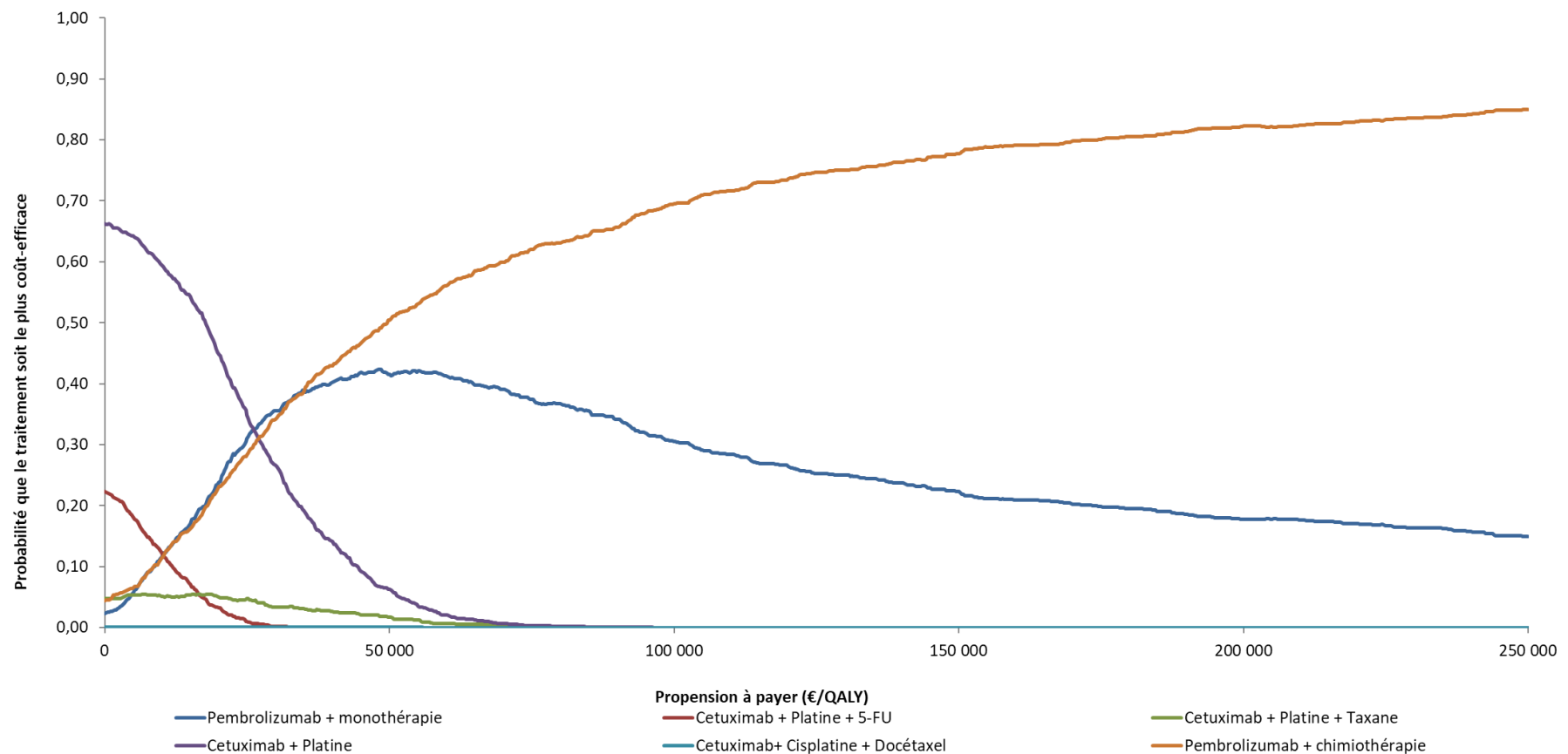
Figure 29. Diagramme de tornado analyse tous comparateurs population CPS ≥ 1 Pembrolizumab asso vs pembrolizumab monothérapie



Dans cette analyse, les paramètres qui ont le plus d'impact sont l'utilité post-progression, l'âge, l'utilité pré-progression et la SSP d'EXTREME.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que pembrolizumab en association et en monothérapie sont les interventions maximise la probabilité d'être coût-efficace à partir d'une disposition à payer supérieure à 27 000 €/QALY. Les régimes avec du pembrolizumab ont une probabilité d'être coût-efficace supérieure 80% à partir d'un seuil de 37 000€/QALY. Pembrolizumab en association est le régime qui maximise la probabilité d'être coût efficace pour une disposition à payer supérieure à 35 000 €.

Figure 30. Courbe d'acceptabilité multi-option pour l'analyse tous comparateurs chez les patients CPS ≥ 1

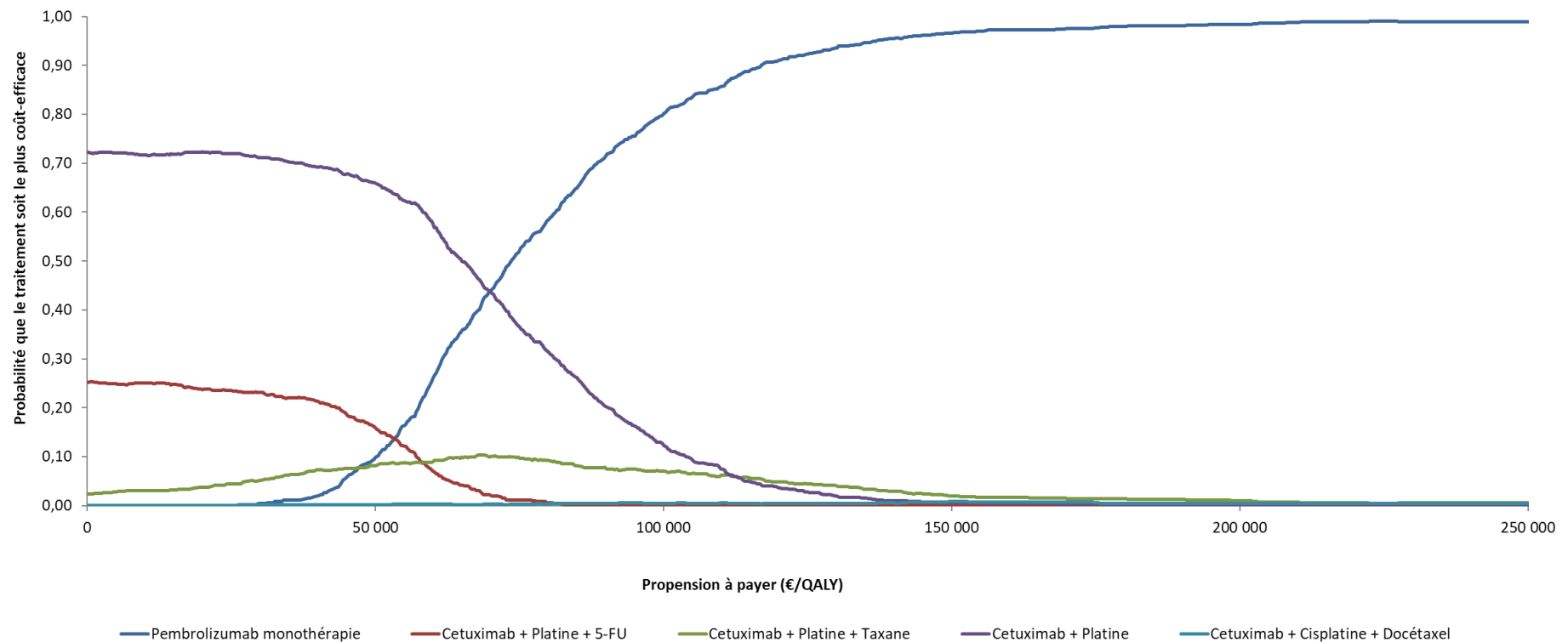


- Population CPS 1 à 19

Une analyse a été proposée pour tester l'impact de la non prise en compte de l'arrêt de traitement à 24 mois. Dans cette analyse les conclusions ne sont pas modifiées mais les RDCR de pembrolizumab en association vs TPEX varient de -13%.

Pembrolizumab en association maximise la probabilité d'être coût-efficace à partir d'une disposition à payer supérieure à 70 000 €/QALY. Sa probabilité d'être coût-efficace est supérieure 80% à partir d'un seuil de 100 000€/QALY.

Figure 31. Courbe d'acceptabilité multi-option pour l'analyse tous comparateurs population CPS 1 à 19

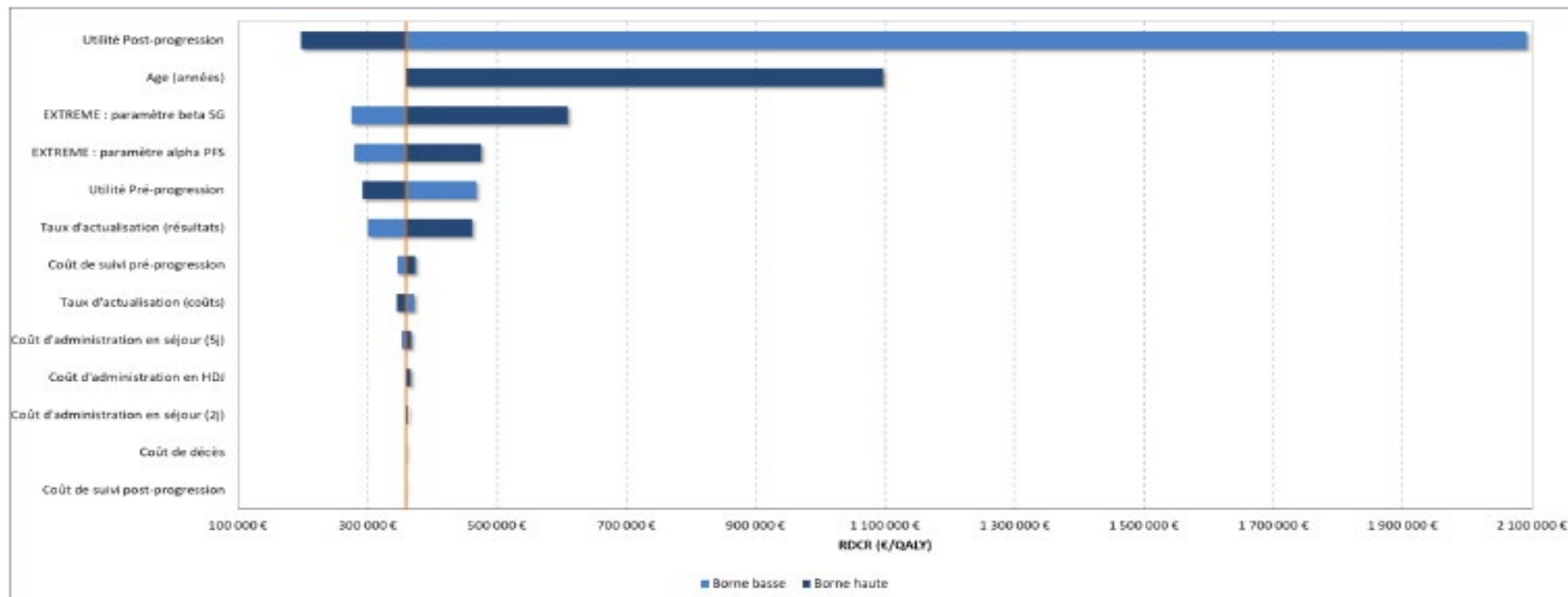


Population CPS ≥ 20

Une analyse a été proposée pour tester l'impact de la non prise en compte de l'arrêt de traitement à 24 mois. Dans cette analyse les conclusions ne sont pas modifiées mais les RDCR varient : +116% pour pembrolizumab mono vs TPEX (110 192€/QALY) et + 26% pour pembro asso vs pembro mono (220 529€/QALY).

Des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle ont été conduites.

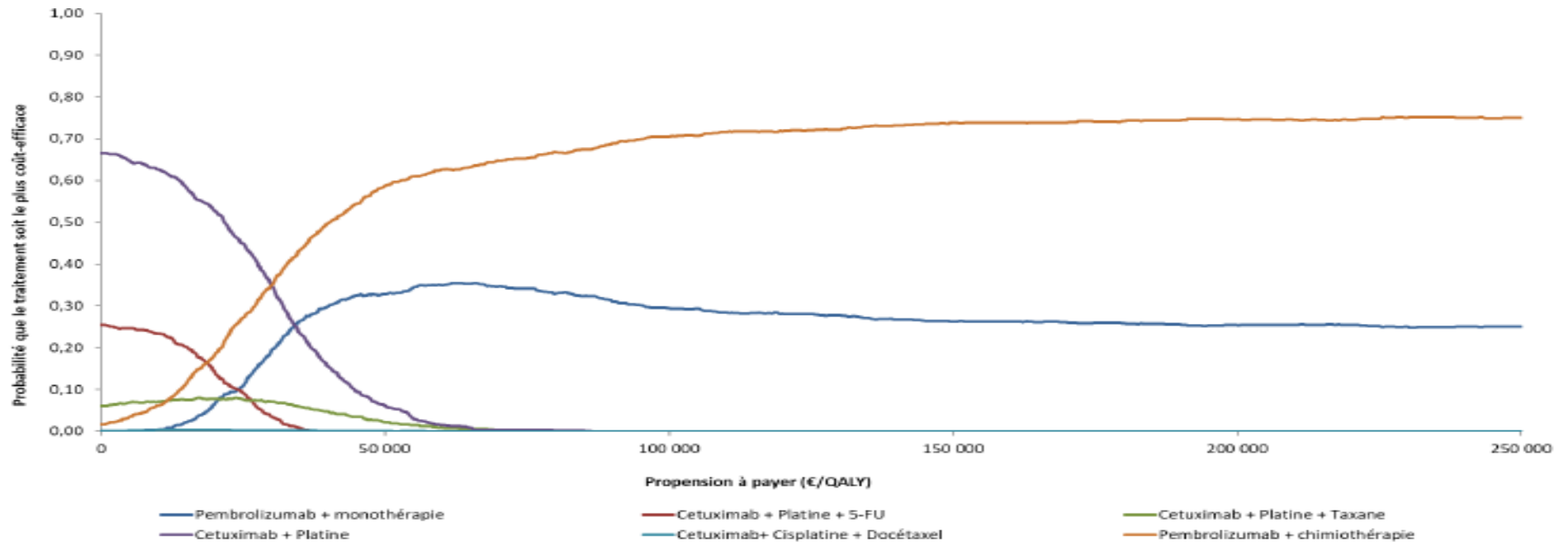
Figure 32. Diagramme de tornado analyse tous comparateurs population CPS ≥ 1 _Pembrolizumab asso vs pembrolizumab monothérapie



Dans cette analyse, les paramètres qui ont le plus d'impact sont l'utilité post-progression, l'âge, l'extrapolation des courbes de survie d'EXTREME (paramètre beta de la SG et paramètre alpha de la SSP) et l'utilité pré-progression

L'analyse probabiliste montre que pembrolizumab en association à la chimiothérapie et en monothérapie sont les interventions qui maximisent la probabilité d'être coût-efficace à partir d'une disposition à payer supérieure à 30 000 €/QALY. Les régimes à base de pembrolizumab ont une probabilité d'être coût-efficaces supérieure 80% à partir d'un seuil de 40 000€/QALY.

Figure 33. Courbe d'acceptabilité multi-option pour l'analyse tous comparateurs chez les patients CPS ≥ 20



5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée est robuste pour 2 des 3 populations ($\text{CPS} \geq 20$ et $\text{CPS} \geq 1$).

Dans la population CETEC R/M PD-L1 $\text{CPS} \geq 1$, pembrolizumab en association à la chimiothérapie représente une stratégie efficiente avec un RDCR par rapport à EXTREME de 75 443 €/QALY. Pembrolizumab en monothérapie est faiblement dominé.

Dans la population PD-L1 $\text{CPS} \geq 1$, la frontière d'efficience est constituée de pembrolizumab en association et du régime EXTREME. Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes ont mis en évidence que pembrolizumab en association 94 000 €/QALY et le pembrolizumab en monothérapie a une probabilité de 80% d'être plus coût-efficace qu'EXTREME à partir de 110 000€/QALY.

Dans la population CETEC R/M PD-L1 $\text{CPS} \geq 20$, pembrolizumab représente une stratégie efficiente avec un RDCR de pembrolizumab en monothérapie par rapport au régime EXTREME de 74 859 €/QALY. Le RDCR de pembrolizumab en association par rapport à pembrolizumab en monothérapie est de 100 652 €/QALY.

Dans la population $\text{CPS} \geq 20$, l'analyse de sensibilité probabiliste (vs EXTREME) a mis en évidence que pembrolizumab en monothérapie a une probabilité de 80% d'être coût-efficace qu'EXTREME à partir d'une disposition à payer de 99 000 €/QALY.

Dans ces 2 analyses, les analyses de sensibilité déterministes réalisées ont mis en évidence la faible incertitude de ces résultats relative aux données d'entrée. L'extrapolation de la SG était un des facteurs qui avait le plus d'impact dans les analyses. Par ailleurs, quelques choix de modélisation sont apparus susceptibles de modifier les frontières d'efficience avec l'inclusion de pembrolizumab en monothérapie sur la frontière d'efficience dans la population $\text{CPS} \geq 1$ ou au contraire son exclusion dans la population $\text{CPS} \geq 20$ dont notamment le choix de la fonction paramétrique retenue pour extrapoler les courbes de survie globale.

Dans la population CETEC R/M PD-L1 $\text{CPS} 1-19$, le RDCR de pembrolizumab en association par rapport au régime EXTREME est de 136 509 €/QALY. Dans cette population, les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste ont mis en évidence que le pembrolizumab en association a une probabilité de 80% d'être coût-efficace qu'EXTREME à partir d'une disposition à payer de 214 000 €/QALY. Pour l'industriel ces résultats sont toutefois à interpréter avec précaution du fait des limites des analyses post-hoc de l'essai clinique KN048 dans cette population $\text{CPS} 1-19$.

L'industriel considère également que les résultats de l'analyse en scénario multicomparateurs conforte ceux de l'analyse de référence. Car ce scénario fondé sur une méthodologie très différente de modélisation des différents bras, aboutit néanmoins à des résultats de coûts et de QALY proches de l'analyse de référence. L'analyse de l'acceptabilité multi-option adossée à l'analyse multi-comparateurs a mis en évidence qu'à partir de disposition à payer de 94 000€/QALY et 104 000€/QALY respectivement dans les populations $\text{CPS} \geq 1$ et $\text{CPS} \geq 20$, les options avec du pembrolizumab (en association + en monothérapie) représente le traitement plus coût-efficace dans 80 % des simulations.

L'industriel conclut que les résultats d'efficience sont cohérents avec les périmètres de remboursement sollicités. Dans la population $\text{CPS} \geq 20$, l'industriel souligne qu'il est attendu que les patients soient traités par pembrolizumab en monothérapie compte tenu de son meilleur profil de tolérance.

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

L'analyse sur la population d'analyse $\text{CPS} \geq 1$ est accompagnée de deux analyses en sous-populations définies par les patients $1 \leq \text{CPS} < 20$ (EXTREME ou pembrolizumab en association) et les patients $\text{CPS} \geq 20$ (EXTREME ou pembrolizumab en monothérapie ou pembrolizumab en association).

Ces trois analyses permettent d'évaluer l'efficacité de l'introduction du pembrolizumab en considérant l'AMM et les demandes de remboursement.

La HAS ne retient pas l'analyse présentée par l'industriel dans la population CETEC R/M PD-L1 CPS ≥ 1 , en raison du choix retenu pour extrapoler les données de survie globale de pembrolizumab en association. En effet, le choix de fonctions d'extrapolation différentes entre pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association repose sur une argumentation insuffisante, alors que le choix d'une fonction de risque monotone (et non constante) surestime les résultats de pembrolizumab en association par rapport au pembrolizumab en monothérapie.

Les deux analyses en sous-population sont retenues.

Au prix revendiqué, la HAS retient les résultats suivants :

- le RDCR de pembrolizumab en monothérapie vs EXTREME est estimé à 80 736 €/QALY et celui de pembrolizumab en association vs pembrolizumab en monothérapie est estimé à 129 404 €/QALY dans la population CETEC R/M PD-L1 CPS ≥ 1 où ces trois traitements composent la frontière d'efficacité ;
- le RDCR de pembrolizumab en monothérapie vs EXTREME est estimé à 74 859 €/QALY et celui de pembrolizumab en association vs pembrolizumab en monothérapie est estimé à 100 652 €/QALY dans la population CETEC R/M PD-L1 CPS ≥ 20 où ces trois traitements composent la frontière d'efficacité ;
- le RDCR de pembrolizumab en association vs EXTREME est estimé à 136 509 €/QALY dans la population CETEC R/M PD-L1 CPS 1 à 19.

► Prise en compte de l'incertitude

Concernant l'efficacité dans l'indication de l'AMM (CPS ≥ 1)

L'incertitude autour de l'analyse retenue par la HAS n'a pas été explorée et les analyses de sensibilité proposée sur l'analyse de référence telle que proposée par l'industriel ne sont pas conformes (pas d'analyse probabiliste intégrant les 3 traitements évalués).

L'analyse multicomparateurs (non restreinte aux comparateurs de l'essai KN 048) proposée en scénario conforte les résultats de l'analyse de référence. Si la MAR adossée à cette analyse n'est pas suffisamment robuste pour estimer l'efficacité relative de l'ensemble des traitements, cette analyse apporte un éclairage pour explorer l'incertitude autour des conclusions de l'analyse de référence. Les résultats sont un RDCR associés à la monothérapie de 47 000 €/QALY versus TPEX et un RDCR de pembro_asso versus pembro_mono est de 177 200 €/QALY. Pourtant les courbes d'acceptabilité associées aux analyses de sensibilité probabilistes montrent que pembrolizumab en association maximise la probabilité d'être efficace pour une disposition à payer de l'ordre de 40 000€. Ces résultats surprenants n'ont pas été interprétés par l'industriel ce qui souligne l'intérêt qu'il y aurait eu à disposer d'analyses de sensibilité probabilistes associées à l'analyse principale.

Concernant les analyses en sous-population

Les analyses en sous-populations conforte l'impact de l'expression PDL 1 de la tumeur sur l'efficacité attendue du pembrolizumab. Un score CPS ≥ 20 est observé dans 50% de la population d'analyse.

L'exploration de l'incertitude dans l'analyse CPS ≥ 20 montre que certains choix sont susceptibles d'exclure pembrolizumab en monothérapie de la frontière d'efficacité. Lorsque l'on prend en compte les coûts des traitements de 2^e ligne, en cohérence avec les données d'efficacité modélisées, pembrolizumab en monothérapie est exclu de la frontière d'efficacité. Ceci s'explique par un profil et les durées de des traitements prescrits en 2^e ligne après une monothérapie. La durée de traitement a également un impact important, car en tenant compte de la possibilité de poursuivre le traitement au-delà de 24 mois (comme observé dans l'essai chez un faible % de patients), pembrolizumab en monothérapie est également exclu de la frontière d'efficacité. Ces résultats interrogent sur la

robustesse des conclusions. Or, l'exploration de l'incertitude n'a pas été correctement conduite par l'industriel.

Par ailleurs, dans la population CPS $\geq$ 20, l'extrapolation des données, techniquement justifiée, conduit à un renversement des conclusions de l'essai clinique quant à la survie globale. En effet, alors que l'essai montre que la survie médiane est plus favorable au pembrolizumab en monothérapie qu'au pembrolizumab en association (14,9 mois vs 14,7 mois), l'extrapolation génère une survie globale moyenne plus favorable à pembrolizumab en association (31,4 mois) qu'à pembrolizumab en monothérapie (25,8 mois). L'effet de l'adjonction des sels de platine et du 5FU au pembrolizumab à distance de leur arrêt devra être corroboré pour soutenir les conclusions du modèle.

► Conclusion

Dans la population de l'AMM (CPS $\geq$ 1), en retenant une même fonction d'ajustement pour extrapoler les courbes de survie de pembrolizumab en association et en monothérapie, les deux options de pembrolizumab sont sur la frontière d'efficacité. Le RDCR de pembrolizumab en monothérapie est estimé à 80 736€/QALY vs EXTREME et le RDCR de pembrolizumab en association est estimé à 129 400 €/QALY vs pembrolizumab en monothérapie.

L'efficacité est améliorée avec une augmentation du degré d'expression du PD-L1. Pour un degré d'expression caractérisé par CPS $\geq$ 20 (environ 50% de la population d'AMM), le RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME est réduit de -7% (74 900€/QALY) et celui de pembrolizumab en association versus pembrolizumab en monothérapie est réduit de -22% (100 700€/QALY). Pour les patients exprimant le PD-L1 avec un CPS compris entre 1 et 20, le RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME augmente de 5,5% (136 500€/QALY). Pembrolizumab en monothérapie n'a pas été évalué dans cette sous-population.

Le degré d'incertitude associé à ces résultats ne peut pas être estimé en l'absence d'analyses de sensibilité probabilistes. Pour autant, plusieurs analyses suggèrent que la monothérapie pourrait ne pas être efficace lorsque certaines hypothèses du modèle sont modifiées.

L'ensemble des analyses ne permettent pas de soutenir avec un degré de certitude acceptable l'intérêt quant à l'efficacité d'une demande de remboursement restreignant l'utilisation de pembrolizumab en monothérapie à la population CPS $\geq$ 20.

Par ailleurs, l'efficacité du pembrolizumab dépend des coûts de prise en charge et des résultats associés à EXTREME à base de cétuximab. Le cétuximab est associé à un prix et à des coûts d'administration élevés. L'impact du prix de cétuximab sur l'efficacité du pembrolizumab n'a pas été exploré.

Annexe 4 – Tableau de synthèse de l'analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer l'impact budgétaire à 3 ans de l'introduction de pembrolizumab en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 20 ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 1 dans le traitement des patients adultes atteints d'un CETEC métastatique ou récidivant non résécable.	Conforme
Choix structurants	
Perspective : AMO	Conforme
Horizon temporel : 3 ans	Conforme
Population cible 6 233 patients par an éligibles à une 1 ^{re} ligne de traitement pour un CETEC métastatique ou récidivant avec un score CPS ≥ 1 , dont 3 149 patients avec des tumeurs qui expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 20 .	Acceptable
Analyse de sensibilité : baisse de 10% de la population cible, impact de -10% sur l'IB.	
Scénarii comparés Scénario SANS pembrolizumab en association pour les patients avec un score CPS ≥ 1 et SANS pembrolizumab en monothérapie pour les patients avec un score CPS ≥ 20 en 1 ^{re} ligne. Scénario AVEC pembrolizumab en association pour les patients avec un score CPS ≥ 1 et AVEC pembrolizumab en monothérapie pour les patients avec un score CPS ≥ 20 en 1 ^{re} ligne.	Conforme
<u>Comparateurs</u> : - cétuximab + sels de platine + 5-FU (EXTREME) - cétuximab + sels de platine - cétuximab + sels de platine + taxane - sels de platine + 5-FU (en cas d'intolérance à cétuximab) - sels de platine + taxane (en cas d'intolérance à cétuximab).	Prise en compte des comparateurs plus large que celle retenue en analyse de référence de l'évaluation de l'efficacité acceptable : - difficultés pour construire un MAR génère une moindre incertitude dans le cadre de l'impact budgétaire, mais en génère toutefois ; - prise en compte de l'ensemble des comparateurs permet une analyse des conséquences financières de l'introduction de pembrolizumab fondée sur les parts de marché observées.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Méthode et hypothèses Modèle à cohortes incidentes successives appliquant les données de survie aux cohortes modélisées. Chaque trimestre, la population de chacune des cohortes modélisées débute un traitement et le poursuit selon la durée de celui-ci. Pour chaque scénario, le coût total de prise en charge d'une cohorte incidente de patients est estimé en considérant le coût total moyen de traitement, la durée de traitement et les parts de marchés de chaque régime thérapeutique dans chacun des scénarii. Les coûts sont calculés pendant la phase de traitement, pour l'ensemble de la population cible, par année et sur un horizon temporel de 3 ans. L'impact budgétaire de l'introduction de pembrolizumab est estimé dans les populations PD-L1 CPS 1 – 19 et PD-L1 CPS ≥ 20 puis additionné. Les données cliniques nécessaires à l'estimation de l'IB sont les durées de traitement et les données de tolérance. Pour pembrolizumab en monothérapie ou en association et EXTREME, les durées de traitement et de tolérance sont celles présentées dans l'analyse de l'efficacité. Pour les durées de traitements, les données relatives aux populations CSP 1 à 19 et CSP ≥ 20 sont utilisées. Les durées de traitement pour les régimes de la KN048 correspondent à la durée sous traitement observée dans l'essai clinique, avec une règle d'arrêt à 2 ans pour pembrolizumab. Pour les autres comparateurs, les durées de traitement sont équivalentes aux SSP estimées via la MAR présentée dans l'évaluation de l'efficacité comme analyse complémentaire. Les données de tolérance se fondent sur les fréquences d'EI reportées dans la littérature. <i>Analyse de sensibilité : NA</i>	Méthodologie conforme Choix en analyse de référence pour les données cliniques acceptables, mais associés à de l'incertitude. Les durées de traitement intégrées dans l'analyse sont à prendre avec précaution et elles ont un impact déterminant sur l'estimation des coûts : – Les estimations ne sont pas faites de manière homogène, – Les durées de traitement autre que ceux inclus dans KN048 se fonde sur l'extrapolation des SSP issus de la MAR qui sont fragiles et reposent sur des hypothèses. – Les estimations des durées de traitement de pembrolizumab en association et EXTREME dans la population CPS 1 à 19 reposent sur analyse ad-hoc dont les résultats sont interprétables uniquement à titre exploratoire. Des analyses de sensibilité sur ce choix de données sources pour estimer les durées de traitement étaient attendues.

Evaluation déposée par l'industriel
Parts de marché : Monde « Sans pembro » 1^{re} ligne

	Année 1	Année 2	Année 3
EXTREME			
TPEX/CTC			
cétuximab + platine			
platine + 5-FU*			
platine + taxane*			

**après un choc anaphylactique à la 1^{re} injection de cetuximab.*
Monde « Avec pembro » : 1^{re} ligne

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3
CPS ≥20			
pembro asso			
pembro mono			
EXTREME			
platine + 5FU + taxanes			
platine + cetuximab			
CPS compris entre 1 et 19 (non éligible à pembro mono)			
pembro asso			
EXTREME			
platine + 5FU + taxanes			
platine + cetuximab			
platine + 5FU			

2^e ligne

Traitements de 2 ^e ligne	Année 1	Année 2	Année 3
Sans Pembro ou avec Pembro si pas de pembro en 1^{re} ligne			
Nivolumab			
Cétuximab + platine			
Après pembrolizumab en association en L1			
Cétuximab +paclitaxel			
Après pembrolizumab en monothérapie en L1			
EXTREME/TPEX			
Cétuximab +paclitaxel			

Population rejointe simulée par le modèle :

Compte tenu des hypothèses, patients sur trois ans sont traités en 1^{re} ligne par pembrolizumab dont par pembrolizumab en monothérapie dans la population CPS ≥20.

Analyse de sensibilité : diminution de des parts de marché dans les 2 populations avec un impact de - % sur l'impact budgétaire total, augmentation de la vitesse de pénétration de pembrolizumab dans les 2 population avec un impact de sur l'impact budgétaire total.

Analyse critique SEESP

Hypothèses acceptables

Les parts de marché du scénario SANS, la méthode d'estimation aurait pu être davantage détaillée. Il est fait référence à l'avis d'experts sans plus de précision. Les estimations provenant d'observations ne sont pas clairement distinguées de celles issues de l'avis des experts.

Parts de marché dans les scénarios « AVEC » restent une hypothèse.

Le choix des parts de marché en 2^e ligne repose, outre ce qui a pu être observé la 1^{re} année de commercialisation de nivolumab, sur des hypothèse et l'avis des experts. La méthode de recueil de l'avis d'expert n'est pas documentée. Ces hypothèses ne peuvent être validées et devront être confortées en vie réelle.

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, à l'exception de l'estimation des coûts de suivi, avec mise à jour pour tenir compte de la perspective. Pour les coûts de suivi, l'étude de Lafuma et al. 2019 ne pouvait pas être utilisée. A partir des recommandations sur la prise en charge et de l'avis des experts du comité scientifique les ressources consommées ont été identifiées. Leur valorisation se fonde sur les données de l'assurance maladie. Pour la valorisation des EI également faite à partir de l'étude de Lafuma dans l'évaluation de l'efficience, un coefficient a été appliqué pour tenir compte du changement de perspective. <i>Analyse de sensibilité :</i> - sur l'hypothèse de prix de pembrolizumab avec des variations de -25 %, -40% et -50% qui ont un impact respectivement de -84%, de -135% et de -169% sur l'impact budgétaire total. - sur les coûts des EI +/-20% qui a un impact de +/-1,5% sur l'impact budgétaire total ; - sur les coûts de suivi +/-20% qui a un impact de +/-20% sur l'impact budgétaire total.	Estimation du coût de suivi, les différences avec les estimations de Lafuma auraient pu être utilisées pour discuter de la validité des résultats des 2 approches. Le choix de recourir à une autre source de donnée que KN 048 de poids et de surface corporelle des patients pour estimer les consommations de cétuximab n'a pas été justifié ou testé.
Analyses de sensibilité Des analyses de sensibilité ont été proposées sur l'hypothèse de prix, les variables de coûts (EI et suivi), l'intégration des 2^e ligne (prise en compte, durée de traitement de nivolumab et % de patients éligibles à une 2^e ligne), les parts de marché et la population.	L'analyse d'impact budgétaire n'a pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe sur l'ensemble de ces paramètres. Considérant les données disponibles et modélisées, les durées de traitement auraient dû faire l'objet d'une analyse de sensibilité.

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

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

Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et de nombreux paramètres modélisés diffèrent de l'analyse de référence. L'analyse d'impact budgétaire intègre l'ensemble des comparateurs et, de ce fait, se fonde sur les résultats de l'analyse tous comparateurs, présentée comme complémentaire de l'analyse de référence pour l'évaluation de l'efficacité. Ce choix résulte d'un arbitrage entre l'utilisation au mieux des données de vie réelle sur la place des différents traitements, et leur coût associé, et les limites de la MAR.

Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section. L'analyse tous comparateurs n'est donc discutée que dans sa capacité à alimenter l'analyse d'impact budgétaire et non l'efficacité.

6.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de pembrolizumab sur les dépenses de santé à 3 ans dans les populations sollicitées au remboursement c'est-à-dire dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable administré en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 20 ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5 fluororuracile (5-FU) (pembrolizumab en association) chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

6.2. 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.

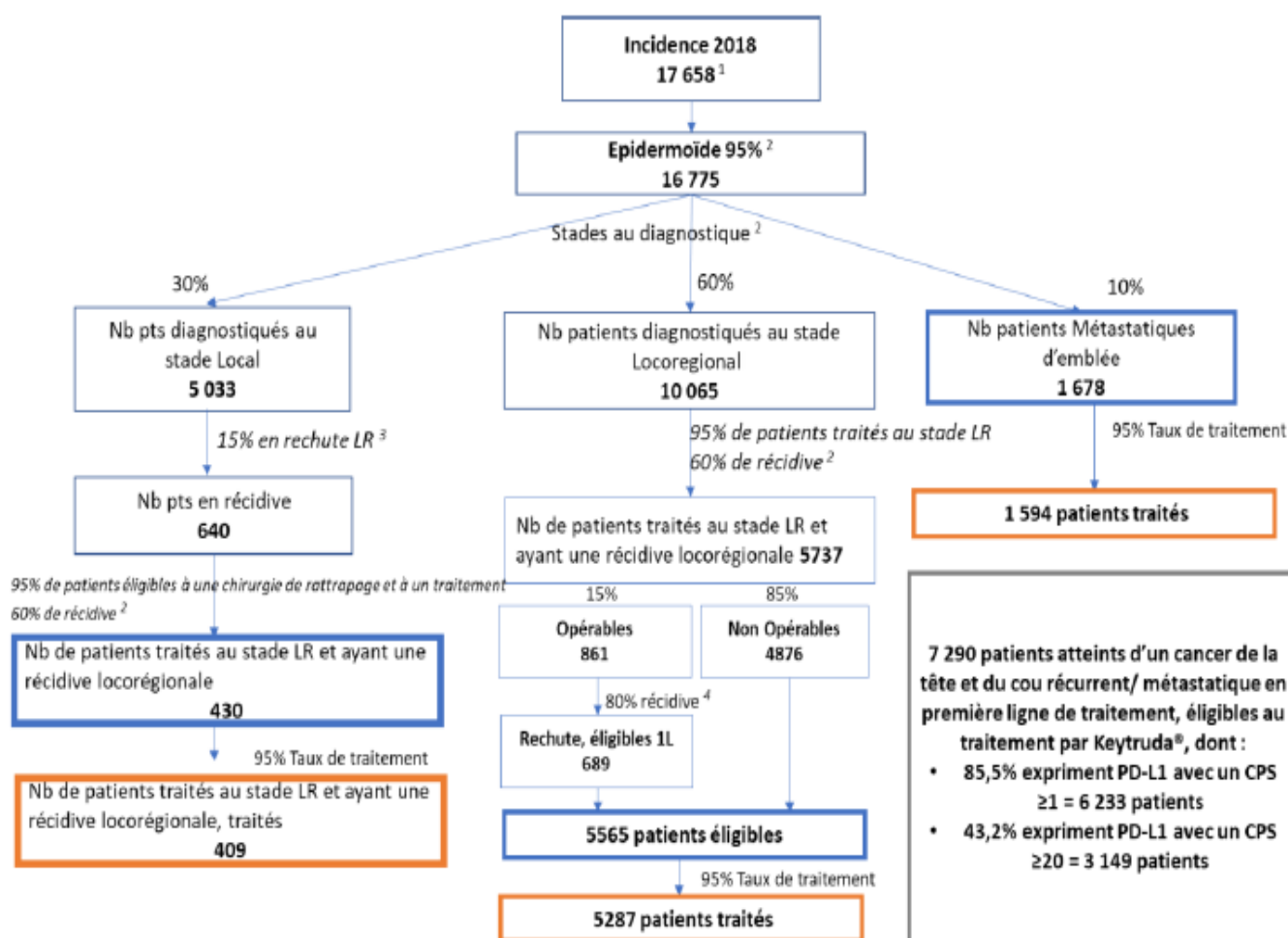
Aucune actualisation n'est appliquée.

► Population d'analyse et population cible

La population cible de pembrolizumab dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes atteints d'un CETEC métastatique ou récidivant non résécable présentant des tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

Le nombre total de patients éligibles à une 1^{re} ligne de traitement pour un CETEC métastatique ou récidivant avec des tumeurs CPS expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 1 peut être estimé à 6 233 patients par an, dont 3 149 patients avec des tumeurs qui expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 20 (figure ci-dessous).

Figure 34. Population cible de pembrolizumab en 1^{re} ligne d'un CETEC métastatique ou récidivant



Références : 1. (Santé Publique France 2019) ; 2. ((HAS) 2018); 3. (Maghami E 2018); 4. (Janot F 2008)

► Scénarios comparés

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

- Scénario SANS pembrolizumab. Dans ce scénario, seules des associations de chimiothérapie sont disponibles pour tous les patients.
- Scénario AVEC pembrolizumab. Dans ce scénario, pembrolizumab est disponible en 1^{re} ligne en monothérapie (patients exprimant le PD-L1 (CPS≥20%)) et en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de 5FU (CPS≥1%). Les associations de chimiothérapies sont également disponibles pour tous les patients.

L'inclusion ou non des comparateurs dans l'analyse a été définie à partir des recommandations européennes de l'ESMO et américaines du NCCN, des avis d'experts du comité scientifique composés de deux oncologues ainsi qu'une étude de marché sur les pratiques de prescription actuelles en France. Cette étude quantitative, conduite par Axess Research entre septembre et octobre 2019, a été réalisée auprès de 50 professionnels de santé (oncologues, radiothérapeutes et ORL) prenant en charge les CETEC en France. Elle a porté sur 40 patients diagnostiqués au stade métastatique qui ont reçu une 1^{re} ligne de traitement systémique.

*Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse d'impact budgétaire***Tableau 41. Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse**

Régime	Critère d'exclusion principal	Commentaires
Monothérapie de chimiothérapie	Profil patient non pertinent pour l'analyse	Utilisées de manière exceptionnelle en première ligne en France : proposées aux patients qui ne supporteraient pas une polychimiothérapie.

Les traitements sans cétuximab ne sont pas considérés comme des traitements de 1^{re} intention, sels de platine + 5-FU et sels de platine + taxane, sont intégrés en tant que traitement de 2^e intention. Ces traitements sont utilisés chez les patients qui présentent une réaction anaphylactique au Cétuximab. Ces réactions surviennent chez [REDACTED] des patients, principalement lors de la 1^{re} injection.

Deux traitements sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase 3 concernant cette indication :

- Durvalumab + Tremelimumab (NCT02551159)
- Nivolumab + Ipilimumab (NCT02741570)

Au vu de l'incertitude des résultats des essais cliniques en cours et des délais d'accès au marché, ces traitements n'ont pas été inclus dans le modèle d'impact budgétaire.

Régimes thérapeutiques inclus dans l'analyse d'impact budgétaire

Les régimes thérapeutiques à base de pembrolizumab inclus sont pembrolizumab en association et pembrolizumab en monothérapie (uniquement si CPS≥20%).

Les analyses ont été effectuées en supposant que le pembrolizumab représentait toutes les parts de marchés des immunothérapies dans cette indication.

Les autres régimes thérapeutiques sont composés d'au moins 2 chimiothérapies.

Tableau 42. Scénarii de traitements à comparer en 1^{re} ligne de traitement pour l'estimation de l'impact budgétaire

	Scénario SANS pembrolizumab	Scénario AVEC pembrolizumab
CPS 1-19	- cétuximab + sels de platine + 5-FU (EXTREME) - cétuximab + sels de platine	cétuximab + sels de platine + 5-FU (EXTREME) - cétuximab + sels de platine - cétuximab + sels de platine + taxane - sels de platine + 5-FU - sels de platine + taxane - pembrolizumab + sels de platine + 5-FU
CPS ≥20%	- cétuximab + sels de platine + taxane - sels de platine + 5-FU - sels de platine + taxane	cétuximab + sels de platine + 5-FU (EXTREME) - cétuximab + sels de platine - cétuximab + sels de platine + taxane - sels de platine + 5-FU - sels de platine + taxane - pembrolizumab + sels de platine + 5-FU - pembrolizumab en monothérapie

Analyse HAS

Les choix structurants sont conformes.

La méthode d'estimation de la population cible est clairement décrite.

Les deux scénarii comparés sont conformes à l'objectif.

Le choix des comparateurs est acceptable. Contrairement à l'analyse de référence proposée pour l'évaluation de l'efficacité, l'ensemble des comparateurs susceptibles d'être proposés en vie réelle est pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire. L'impact du manque de robustesse de la MAR sur les résultats de l'impact budgétaire est considéré dans cette analyse comme un arbitrage acceptable entre l'incertitude associée à son utilisation et inversement la non-utilisation des données de coûts relatives aux comparateurs utilisés en vie réelle non inclus dans KN048.

Ce choix permet d'analyser les conséquences financières de l'introduction de pembrolizumab dans la prise en charge en tenant compte des parts de marché observées en vie réelle. Néanmoins, les données d'efficacité intégrées dans l'analyse d'impact budgétaire et provenant de la MAR sont à prendre avec précaution et génèrent donc une incertitude sur l'estimation de l'impact budgétaire.

6.3. Méthode et hypothèses

► Description générale

Le modèle d'impact budgétaire a été développé sous Microsoft Excel. Il s'agit d'un modèle à cohortes incidentes successives.

Pour chaque analyse, l'approche de modélisation retenue repose sur l'application des données de survie aux cohortes modélisées. Le pas de temps retenu est le trimestre pour plus de cohérence avec l'entrée progressive des patients au cours de l'année calendaire.

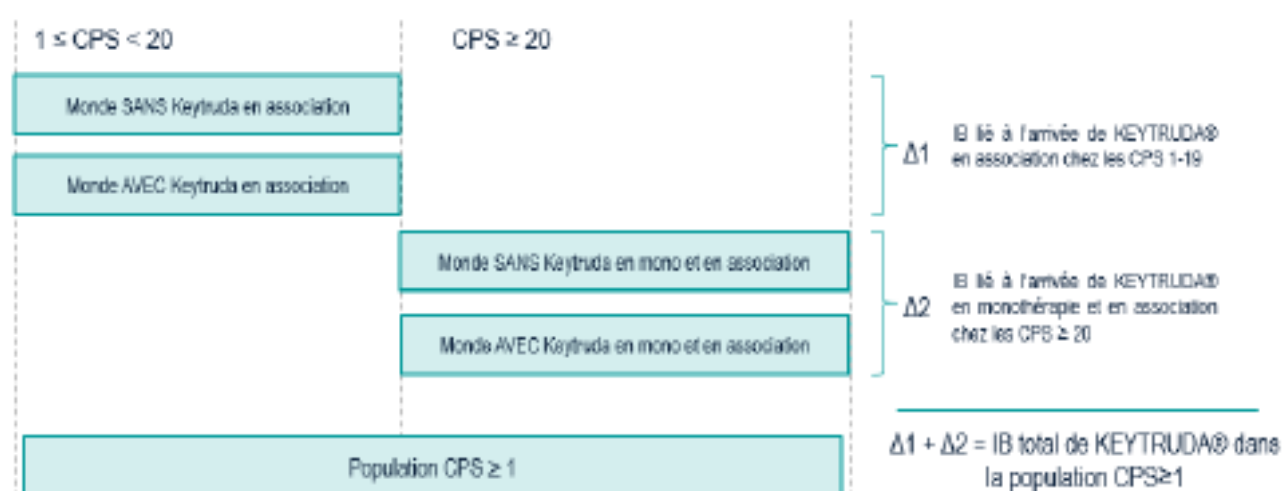
Chaque trimestre, la population de chacune des cohortes modélisées débute un traitement et le poursuit selon la durée de celui-ci.

Le modèle calcule le budget total des deux scénarios comparés de manière indépendante. Le coût total de prise en charge d'une cohorte incidente de patients est estimé en considérant le coût total moyen de traitement, la durée de traitement et les parts de marchés de chaque régime thérapeutique dans chacun des scénarii.

Les coûts sont calculés pendant la phase de traitement, pour l'ensemble de la population cible, par année et sur un horizon temporel de 3 ans.

L'impact budgétaire annuel correspond à la différence entre les dépenses des scénarios avec et sans pembrolizumab pour les années 1 à 3. L'impact budgétaire total correspond à la somme des impacts budgétaires pour les années 1 à 3.

Afin de tenir compte des deux sous-populations qui composent la population cible, l'impact budgétaire de l'introduction de pembrolizumab est estimé dans les populations PD-L1 CPS 1 – 19 et PD-L1 CPS ≥ 20 puis additionné.

Figure 35. Méthode d'estimation de l'impact budgétaire de Pembrolizumab


► Parts de marché

Monde « Sans pembrolizumab » 1^{re} ligne de traitement

- 1^{re} ligne

L'estimation des parts de marché repose sur les hypothèses suivantes :

- 1) ■ % des patients de 1^{re} ligne reçoivent un régime à base de cétuximab répartis de la façon suivante :
 - ■ % EXTREME,
 - ■ % cétuximab+ sel de platine + taxane (TPEX/CTC) sous une hypothèse d'efficacité similaire des 2 taxanes paclitaxel et docétaxel (confirmée par les experts),
 - ■ % pour les bithérapies cétuximab+ sel de platine.
- 2) ■ % des patients reçoivent une bithérapie sans cétuximab considérant que ■ % des patients traités par cétuximab font un choc anaphylactique dès le 1^{er} cycle et continueront un traitement sans cétuximab. Ce taux conduit aux parts de marché suivantes :
 - ■ % de patients dans le régime sels de platine + 5FU (■ % de patients initialement traités avec EXTREME et ■ % initialement traités par cétuximab + sels de platine sous l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre sels de platine et sels de platine + 5FU),
 - ■ % de patients dans le régime sels de platine + paclitaxel.

Les parts de marché actuelles en 1^{re} ligne sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 43. Scénarios de parts de marché dans le monde « sans » pembrolizumab

		Année 1	Année 2	Année 3
Avec cétuximab	EXTREME	■ %	■ %	■ %
	TPEX/CTC	■ %	■ %	■ %
	Cétuximab-sel de platine	■ %	■ %	■ %
	Total	■ %	■ %	■ %
Sans cétuximab	Sel de platine-5-FU	■ %	■ %	■ %
	Sel de platine -taxane	■ %	■ %	■ %
	Total	■ %	■ %	■ %

Monde SANS pembrolizumab 2^e ligne de traitement

D'après l'avis des experts interrogés et de l'étude de marché, le traitement de référence en 2^e ligne est nivolumab avec un taux d'utilisation proche de ■ % après 1 an de mise sur le marché.

A partir de ces données, l'hypothèse est retenue qu'en année 2 et 3 le taux de pénétration de nivolumab attendra ■ % avec une hypothèse arbitraire de distribution des régimes toutes les 2 et 4 semaines de 50/50%. Cétuximab + paclitaxel est utilisé chez les patients non traités par nivolumab.

Tableau 44. Parts de marché en 2^e ligne dans le scénario SANS pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Nivolumab	■ %	■ %	■ %
Cétuximab-sel de platine	■ %	■ %	■ %

Monde « Avec pembrolizumab » en 1^{re} ligne de traitement

- Pour les patients présentant un score CPS 1-19

Les parts de marché de pembrolizumab et l'impact de son arrivée sur les autres régimes sont fondés sur les hypothèses suivantes, validées par les experts du comité scientifique :

- un taux de pénétration de pembrolizumab en association de ■ % dès la 1^{re} année compte tenu du manque d'innovations thérapeutiques dans l'indication depuis 2010 et de l'efficacité clinique attendue de pembrolizumab en association.
- Suivi d'une augmentation du taux d'utilisation de pembrolizumab en association en année 2 suite à l'expérience acquise au cours de la 1^{re} année pour atteindre un taux de pénétration de ■ %

- Pour les patients présentant un score CPS ≥20

En se fondant sur les mêmes constats que pour la population CPS 1-19 et de la présence de deux nouvelles alternatives (monothérapie et association à la chimiothérapie) thérapeutique dans cette sous population, un taux de pénétration de pembrolizumab de ■ % est attendu.

Pembrolizumab en monothérapie est attendu être l'option privilégiée par les praticiens compte tenu de son profil de tolérance. Il est considéré que ■ % des patients traités par pembrolizumab le seront en monothérapie dans la population PD-L1 CPS ≥20.

Comme dans la population CPS 1-19, ■ % des patients traités par pembrolizumab le seront en association.

- Pour résumer, dans la population de l'indication

Tableau 45. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario AVEC

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3
CPS (Population éligible pour la monothérapie avec pembrolizumab)			
Pembrolizumab en association			
Pembrolizumab en monothérapie			
EXTREME			
Sel de platine + 5FU + taxanes			
Sel de platine + cétuximab			
Sel de platine + taxane			
Sel de platine + 5FU			
CPS compris entre (Population non éligible pour la monothérapie avec pembrolizumab)			
Pembrolizumab en association	%	%	%
EXTREME	%	%	%
Sel de platine + 5FU + taxanes	%	%	%
Sel de platine + cétuximab	%	%	%
Sel de platine + 5FU	%	%	%
Sel de platine + taxane	%	%	%

Monde AVEC pembrolizumab 2^e ligne de traitement

Il est considéré, en l'absence de recommandations, au vue de la pénétration du nivolumab dans l'indication de 2^e ligne lors de sa 1^{re} année de commercialisation et sur la base de l'avis des experts du comité scientifique que :

- un retraitement par immunothérapie n'est pas une option
- les régimes à base de cétuximab utilisés aujourd'hui en 1^{re} ligne seront les traitements de 2^e ligne après pembrolizumab en monothérapie ;
- les régimes à base de cétuximab en association à un taxane, sans sels de platine, seront privilégiés après pembrolizumab en association ;
- nivolumab sera administrée aux patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en 1^{re} ligne.

Tableau 46. Répartition des traitements reçus en 2^e ligne

Traitements de 2 ^e ligne	Année 1	Année 2	Année 3
Après un régime à base de sels de platine sans pembrolizumab en L1			
Nivolumab	%	%	%
Cétuximab +paclitaxel	%	%	%
Après pembrolizumab en association en L1			
Cétuximab +paclitaxel	%	%	%
Après pembrolizumab en monothérapie en L1			
EXTREME/TPEX	%	%	%
Cétuximab +paclitaxel	%	%	%

► Données cliniques utilisées

Les données cliniques issues de l'analyse « tous comparateurs » intégrées dans le modèle d'impact budgétaire concernent les durées de traitement de 1^{re} ligne et les données d'incidence des événements indésirables.

Durée de traitement

- Pour la 1^{re} ligne de traitement

Les durées de traitement associées aux traitements de 1^{re} ligne reposent sur les résultats du modèle coût-efficacité. L'analyse de référence est utilisée pour estimer les durées d'EXTREME, pembrolizumab en monothérapie et pembrolizumab en association.

Pour pembrolizumab en monothérapie, la durée de traitement est celle estimée dans l'analyse en sous-population CPS ≥ 20 .

Pour pembrolizumab en association et EXTREME, les durées de traitement estimées dans les sous-populations CPS 1 à 19 et CPS ≥ 20 sont utilisées respectivement dans chacune des populations composant l'impact budgétaire global. Pour rappel, la méthode d'estimation se fonde sur les durées de traitement observées dans l'essai KN 048.

Pour les autres régimes pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire, les durées de traitement sont issues de l'analyse « tous comparateurs » proposée en analyse de scénario pour l'évaluation de l'efficacité. La durée de traitement est estimée en utilisant les SSP.

Tableau 47. Durées de traitement moyennes appliquées aux traitements de 1^{re} ligne

Traitement	Durée de traitement moyenne (mois)	
	CPS 1-19	CPS ≥ 20
Pembrolizumab en association	6,69	8,71
Pembrolizumab en monothérapie	NA	7,90
EXTREME	6,00	6,17
Sel de platine + 5FU + taxanes (TPEX)	8,99	9,06
Sel de platine + cétuximab	6,00	6,17
Sel de platine + taxane	5,47	4,37
Sel de platine + 5FU	5,76	4,37

- Pour la 2^e ligne de traitement

Les durées de traitement appliquées aux patients en 2^e ligne se fondent sur les durées de traitement moyennes observées après passage en 2^e ligne des patients dans l'essai KN-048.

Tableau 48. Durées de traitements moyennes appliquées aux traitements de 2^e ligne

Traitements	Durée moyenne (mois)
Nivolumab	4,41
Cétuximab + platine	4,84
Cétuximab + paclitaxel	4,98

Données de tolérance

Les données de tolérance intégrées dans le modèle correspondent à celles appliquées dans le modèle de l'efficacité pour pembrolizumab en monothérapie ou en association ainsi que pour EXTREME.

Pour rappel, les EI pris en compte sont ceux de grades ≥ 3 , avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 2% dans l'essai KN048 ou plus des patients inclus dans un des bras des essais publiés dans l'indication (dont KN 048). Les EI chroniques d'intérêt survenus chez $\geq 1\%$ des patients ou plus ont également été sélectionnés.

Pour les comparateurs non inclus dans l'analyse de référence de l'efficacité, les fréquences cumulées des EI graves n'étant pas rapportées pour les comparateurs absents de l'étude KN 048, l'analyse de référence est basée sur ces taux de survenue. Les taux de survenus sont issus des essais suivants :

- (Bossi P 2017) pour cétuximab + platine et cétuximab + platine + 5 FU ;
- (Vermorken JB 2008) pour platine + 5FU ;
- (Gibson MK 2005) pour platine + taxane.

Pour la 2^e ligne de traitement, les taux d'EI du régime EXTREME post-progression sont supposés similaires à ceux appliqués en pré-progression. Pour nivolumab et cétuximab + paclitaxel, les fréquences d'EI sont issues de la littérature, respectivement (Sosa AE 2014) (Gibson MK 2005).

Analyse HAS

La méthode est correctement décrite et elle est conforme aux recommandations.

Les parts de marché retenues dans l'analyse sont correctement détaillées. Ces estimations reposent, en partie, sur des hypothèses. Pour les parts de marché du scénario sans pembrolizumab, la méthode d'estimation aurait pu être davantage détaillée. Il est fait référence à l'avis d'experts sans plus de précision. Les estimations provenant d'observations ne sont pas clairement distinguées de celles issues de l'avis des experts.

Le choix des parts de marché en 2^e ligne repose, outre ce qui a pu être observé la 1^{re} année de commercialisation de nivolumab, sur des hypothèses et l'avis des experts. La méthode de recueil de l'avis d'expert n'est pas documentée. Il aurait été intéressant de discuter des concordances et divergences entre les données observées dans l'essai KN 048 et l'avis des experts.

Pour ce qui est du scénario avec pembrolizumab, en 1^{re} et 2^e ligne, les parts de marché sont des hypothèses dont les fondements sont peu décrits.

En définitive, les parts de marché restent des hypothèses de travail et ne peuvent être validées. Elles devront être confortées en vie réelle. L'analyse de sensibilité montre qu'une variation de ■■■ %, a un impact de -11% sur l'impact budgétaire et qu'une augmentation de la vitesse de pénétration a un impact de +4% sur l'impact budgétaire.

Concernant les données utilisées, les durées de traitement intégrées dans l'analyse sont à prendre avec précaution et cela pour 3 raisons :

- Les durées de traitement des différentes options envisagées dans l'AIB ne sont pas estimées en se fondant sur la même méthode pour les comparateurs inclus ou non dans KN 048. Les durées de traitement des régimes non inclus dans KN 048 sont sans doute surestimées car les arrêts de traitement autre que ceux liés à la progression ne sont pas pris en compte.
- Pour les traitements autre que ceux inclus dans KN048, l'estimation des durées se fonde sur les SSP issus de la MAR. Ces estimations sont fragiles et reposent sur des hypothèses.
- Pour pembrolizumab en association et EXTREME, les durées de traitement appliquées à la population CPS 1 à 19, les données proviennent d'une analyse ad-hoc. L'ensemble des résultats cliniques dans cette sous-population sont interprétables uniquement à titre exploratoire.

Considérant les données disponibles et l'incertitude qu'elles génèrent, des analyses de sensibilité sur ce choix de données sources pour estimer les durées de traitement étaient attendues. Le coût relatif à chaque traitement est donc incertain et l'incertitude qui l'entoure n'a pas été suffisamment explorée.

Le choix de fonder les durées moyennes de traitements des régimes de 2^e ligne sur les données de l'essai KN 048 est cohérent avec les données disponibles. Les données concernant l'avis sur nivolumab en monothérapie ont également été testées.

6.4. Mesure et valorisation des coûts

Méthode

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

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts d'acquisition des traitements, d'administration des traitements par voie intraveineuse en 1^{re} et 2^e ligne, des traitements associés, de prise en charge des événements indésirables, de transports liés à la prise en charge de la pathologie et des événements indésirables et de suivi et de prise en charge des patients.

Il est considéré que les patients sont pris en charge à 100% dans le cadre de leur ALD. Les restes à charge tels que la franchise médicale ou encore la participation forfaitaire de 1 euro, plafonnés annuellement à 50 euros chacun par patient sont exclus de la perspective de l'Assurance Maladie.

Certains postes de coûts ont été mis à jour par rapport à l'analyse de l'efficacité en raison du changement de perspective, en particulier la valorisation des séjours hospitaliers (estimés selon les tarifs publiés par l'ATIH), les coûts des consultations médicales (exclusion des dépassements d'honoraires) et les coûts de transport qui n'intègrent que la part remboursée.

Seuls les coûts non identiques à ceux présentés dans le cadre de l'analyse de l'efficacité sont reportés dans les paragraphes ci-dessous.

- Coût de traitement

Si la valorisation des coûts de traitement est identique à celle proposée en analyse de référence, le poids et la surface corporelle moyenne utilisée pour estimer le coût de cétuximab diffère.

L'analyse de l'efficacité ne se fonde pas sur les données de l'essai KN 048, mais sur celles de l'essai KN040. Le poids (kg) retenu est de 66,39 (SD 13,25) et une surface corporelle de 1,77 (SD 0,21).

- Coûts d'administration

Dans une perspective AMO et en se fondant sur les mêmes hypothèses que l'analyse de l'efficacité concernant la répartition entre hospitalisation complète et de jour, le coût moyen d'administration est estimé à :

- 956,27€ pour une hospitalisation de 48 h ;
- 2 781,82 € pour 5 jours ;
- 360,78€ pour une hospitalisation de jour.

- Coûts des événements indésirables

La méthode de mesure des ressources consommées est identique à celle décrite dans le cadre l'évaluation de l'efficacité. Les coûts sont issus de l'étude de coût de Lafuma 2019 qui rapporte les coûts moyens associés à la prise en charge des EI groupés dans 15 catégories.

La prise en charge hospitalière des EI dans l'étude de Lafuma 2019 est valorisée en se fondant sur les coûts de production estimés au moyen de l'ENC. Un coefficient de 0,98, ratio des coûts de production par les tarifs des GHS (2019), leur a été appliqué afin de tenir compte de la différence de perspective.

Tableau 49. Coûts des EI dans une perspective assurance maladie (après application d'un ratio de 0,98)

Type d'EI	Valorisation
Troubles métaboliques et nutritionnels	5 139 €
Troubles hématologiques et lymphatiques	3 504 €
Troubles gastrointestinaux	1 246 €
Altération générale et du site d'administration	1 770 €
Infections et infestations	8 751 €
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	4 274 €
Troubles rénaux et urinaires	3 690 €
Troubles neurologiques	4 177 €
Troubles vasculaires	5 202 €
Troubles psychiatriques	1 623 €
Explorations	1 779 €
Troubles hépatobiliaires	6 394 €
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	4 063 €
Troubles endocriniens	2 781 €
Troubles immunologiques	571 €

- Coûts de suivi et de surveillance

La méthode d'estimation des ressources consommées pour les coûts de suivi et de surveillance diffère de celle retenue pour l'évaluation de l'efficacité.

La publication de Lafuma et al. n'a pas été utilisée car elle se fonde sur une perspective collective et qu'il n'est pas possible de tenir compte des deux périodes de suivi distinguées dans la publication (Traitement et Fin de vie) dans le modèle d'impact budgétaire.

Une approche de micro-costing du suivi des patients fondée sur la valorisation par les tarifs du suivi et des examens décrits dans les recommandations de prises en charges et validés par des experts a été mise en oeuvre. Le suivi des patients en 1^{er} et 2^e lignes de traitement étant supposé identique.

Le suivi des patients comprend une consultation avec l'oncologue médical tous les 3 mois, associée à un bilan biologique et d'imagerie (scanner corps entier chez tous les patients + PET-scan corps entier chez environ 20% des patients). La prise d'anti PD-L1 (pembrolizumab ou nivolumab) est associée à un titrage de la TSH toutes les 3 semaines.

Les patients traités par un régime à base de cétuximab ont une consultation de suivi associée à un bilan biologique réalisés toutes les semaines ou toutes les deux semaines pendant la période d'entretien dans le cas du régime TPEX.

Le coût du test PD-L1 est appliqué à tous les traitements entrant dans le modèle dans le scénario avec pembrolizumab ou nivolumab (en 2^e ligne).

Les valorisations des actes et des examens correspondant au suivi des patients reposent sur la Table Nationale de Biologie (TNB, B=0,27€) et la CCAM.

Tableau 50. Valorisation du suivi

Type de ressources	valorisation
CS spécialité	30,00€
Bilan biologique	
Hémogramme	7,02€
Urée et créatininémie	1,89€
Ionogramme	5,94€
Bilan hépatique	6,48€
Phosphatases alcalines	1,62€
Dosage LDH	1,89€
Titration TSH	16,20€
Albumine	1,62€
Glucose	1,35€
Forfait analytique	4,32€
Forfait sécurité	1,35€
Tarif de prélèvement	0,41€
Total	50,09€
Examen immunocytochimique ou immunohistochimique de prélèvement cellulaire ou tissulaire fixé avec 1 à 2 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps	56,00 €
Imagerie	
Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, sans injection de produit de contraste	75,81 €
Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe dédié	85,94€

L'administration de G-CSF est systématique après chaque cure de chimiothérapie dans le régime TPEx, cela représente un coût de 786,15 € (NEULASTA 6 mg).

- Coût de 2^e ligne

Il est considéré que ■■■% des patients initiaient une 2^e ligne (cf. KN 048).

Analyse HAS

La mesure des coûts et leur valorisation est bien décrite et les choix sont cohérents avec la perspective adoptée.

Il est noté que la méthode d'analyse des coûts de suivi diffère de celle adoptée en analyse de référence. Ce choix est justifié, une discussion sur les écarts d'estimation de coût de suivi entre les deux approches aurait pu être conduite.

Par ailleurs, contrairement au choix retenu en analyse de l'efficacité, les caractéristiques des patients modélisées ne proviennent pas de l'essai KN048 mais d'un autre essai. Le choix de recourir à une autre source de donnée n'a pas été justifié par l'industriel. Dans l'AIB, les patients sont moins lourds que dans l'analyse de l'efficacité, variation de près de 3kg. L'impact de la variation de poids et de surface corporelle n'a pas été testé.

6.5. Résultats et analyse de l'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

6.5.1. Présentation des résultats

► Résultats concernant les populations rejointes

Population CPS 1 à 19

Tableau 51. Population $1 \leq \text{CPS} < 20$ rejointe en 1^{re} ligne de l'AIB de référence (nouveaux patients uniquement)

	Année 1		Année 2		Année 3		Total	
Population cible	3 083	3 083	3 083	3 083	3 083	3 083	9 250	9 250
Scénario (pembro 1L)	Sans	Avec	Sans	Avec	Sans	Avec	Sans	Avec
Traitements de 1 ^{re} ligne								
Pembro mono								
Pembro asso								
EXTREME								
Cétuximab + platine + paclitaxel								
TPEX								
Cétuximab + platine								
Platine + 5-FU								
Platine + taxane								

Population CPS ≥ 20

Tableau 52. Population CPS ≥ 20 rejointe en 1^{re} ligne de l'AIB de référence (nouveaux patients uniquement)

	Année 1		Année 2		Année 3		Total	
Population cible	3 149	3 149	3 149	3 149	3 149	3 149	9 447	9 447
Scénario (pembro 1L)	Sans	Avec	Sans	Avec	Sans	Avec	Sans	Avec
Traitements de 1 ^{re} ligne								
Pembro mono								
Pembro asso								
EXTREME								
Cétuximab + platine + paclitaxel								
TPEX								
Cétuximab + platine								
Platine + 5-FU								
Platine + taxane								

Synthèse : Population d'analyse (CPS ≥ 1)

Tableau 53. Population cible et population rejointe dans la population d'analyse (nouveaux patients uniquement)

	Année 1		Année 2		Année 3		Total		
	CPS 1-19	CPS ≥ 20	CPS 1-19	CPS ≥ 20	CPS 1-19	CPS ≥ 20	CPS 1-19	CPS ≥ 20	CPS≥1
Population cible	3 083	3 149	3 083	3 149	3 083	3 149	9 250	9 447	18 697
Traitements de 1 ^{re} ligne									
Pembro mono									
Pembro asso									
Total Pembro									

Tableau 54. Population en 2^e ligne de traitement

	Année 1		Année 2		Année 3		Total	
Population cible								
Scénario (pembro 1L)	Sans	Avec	Sans	Avec	Sans	Avec	Sans	Avec
Traitements de 2 ^e ligne								
EXTREME								
Cétuximab + paclitaxel								
Nivolumab 240 mg								
Nivolumab 480 mg								

► Résultats concernant les coûts par poste

Population CPS 1 à 19

Selon le scénario « sans » pembrolizumab dans la population CPS 1 à 19, les dépenses totales tous traitements confondus, sur les 3 années de l'horizon temporel sont estimées à [REDACTED] d'euros, 76% de ces dépenses sont liées aux dépenses pour les traitements de 1^{re} ligne. En 1^{re} ligne de traitement, les coûts d'administration représentent le 1^{er} poste de dépense avec une part de 47% du coût total de 1^{re} ligne. Les coûts d'acquisitions représentent le second poste de dépense en 1^{re} ligne (38% des dépenses) entièrement liés aux coûts d'acquisition de kétuximab. En 2^e ligne, les coûts d'acquisition représentent 53% du cout total de la 2^e ligne.

Selon le scénario « avec » pembrolizumab dans la population CPS 1 à 19, les dépenses totales tous traitements confondus, sur les 3 années de l'horizon temporel sont estimées à [REDACTED] d'euros, 70% de ces dépenses sont liées aux dépenses pour les traitements de 1^{re} ligne. En 1^{re} ligne de traitement, les coûts d'acquisition représentent le 1^{er} poste de dépense avec une part de 73% du coût total de 1^{re} ligne. En 2^e ligne, les coûts d'administration représentent 66% du cout total de la 2^e ligne et les coûts d'acquisition 28%.

Tableau 55. Coûts totaux annuels par poste de coût pour chaque scénario

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario sans pembrolizumab				
CPS 1 à 19 : 1^{re} ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût de suivi				
Test PDL 1				
Coût des EI				
Total				
CPS 1 à 19 : 2^e ligne				
Coût d'acquisition			€	€
Coût d'administration				€
Coût de suivi				
Coût des EI	€	€	€	€
Total 2^e ligne				€
TOTAL scénario				
Scénario avec pembrolizumab				
CPS 1 à 19 : 1^{re} ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût de suivi				
Test PDL 1		€		
Coût des EI				
Total				
CPS 1 à 19 : 2^e ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût de suivi				
Coût des EI				
Total				
TOTAL scénario				

Population CPS≥20

Selon le scénario « sans » pembrolizumab dans la population CPS≥20, les dépenses totales tous traitements confondus, sur les 3 années de l'horizon temporel sont estimées à [REDACTED] d'euros, 77% de ces dépenses sont liées aux dépenses pour les traitements de 1^{re} ligne. En 1^{re} ligne de traitement, les coûts d'administration représentent le 1^{er} poste de dépense avec une part de 47% du coût total de 1^{re} ligne. Les coûts d'acquisitions représentent le second poste de dépense et représente 38% du coût et associé exclusivement à l'acquisition de cétuximab. En 2^e ligne, les coûts d'acquisition représentent 53% du cout total de la 2^e ligne.

Selon le scénario « avec » pembrolizumab dans la population CPS ≥20, les dépenses totales tous traitements confondus, sur les 3 années de l'horizon temporel sont estimées à [REDACTED] d'euros, 75% de ces dépenses sont liées aux dépenses pour les traitements de 1^{re} ligne. En 1^{re} ligne de traitement, les coûts d'acquisition représentent le 1^{er} poste de dépense avec une part de 82% du coût total de 1^{re} ligne. En 2^e ligne, les coûts d'administration représentent 53% du cout total de la 2^e ligne et les coûts d'acquisition 34%.

Tableau 56. Coûts totaux annuels par poste de coût pour chaque scénario CPS ≥20

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario sans pembrolizumab				
CPS ≥ 20 : 1^{re} ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût de suivi				
Test PDL 1				
Coût des EI				
Total				
CPS ≥ 20 : 2^e ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût de suivi				
Test PDL 1				
Coût des EI				
Total				€
TOTAL scénario SANS				
Scénario avec pembrolizumab				
CPS ≥ 20 : 1^{re} ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût de suivi				
Test PDL 1				
Coût des EI				
Total				
CPS ≥ 20 : 2^e ligne				
Coût d'acquisition				
Coût d'administration				
Coût de suivi				
Test PDL 1				
Coût des EI				
Total				€
TOTAL scénario AVEC				

Synthèse des résultats de coûts par poste selon le scénario dans la prise en charge du CETEC (population entière)

Dans le scénario SANS pembrolizumab, le coût total de prise en charge en 1^{re} et 2^e lignes du CETEC R/M est égal à la somme des coûts totaux estimés pour les 1^{re} et 2^e ligne dans les populations CPS 1 à 19 et CPS ≥20. Il est estimé à [REDACTED] M€ sur 3 ans.

Dans le scénario AVEC pembrolizumab en 1^{re} ligne, le coût total de prise en charge en 1^{re} et 2^e lignes du CETEC R/M est estimé à [REDACTED] € sur 3 ans dont [REDACTED] de coût d'acquisition de pembrolizumab ([REDACTED] %) pour [REDACTED] patients pris en charge par pembrolizumab en monothérapie ou en association.

Figure 36. Répartition des coûts de 1^{re} et 2^e ligne, selon les deux scénarios « avec » et « sans » pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement

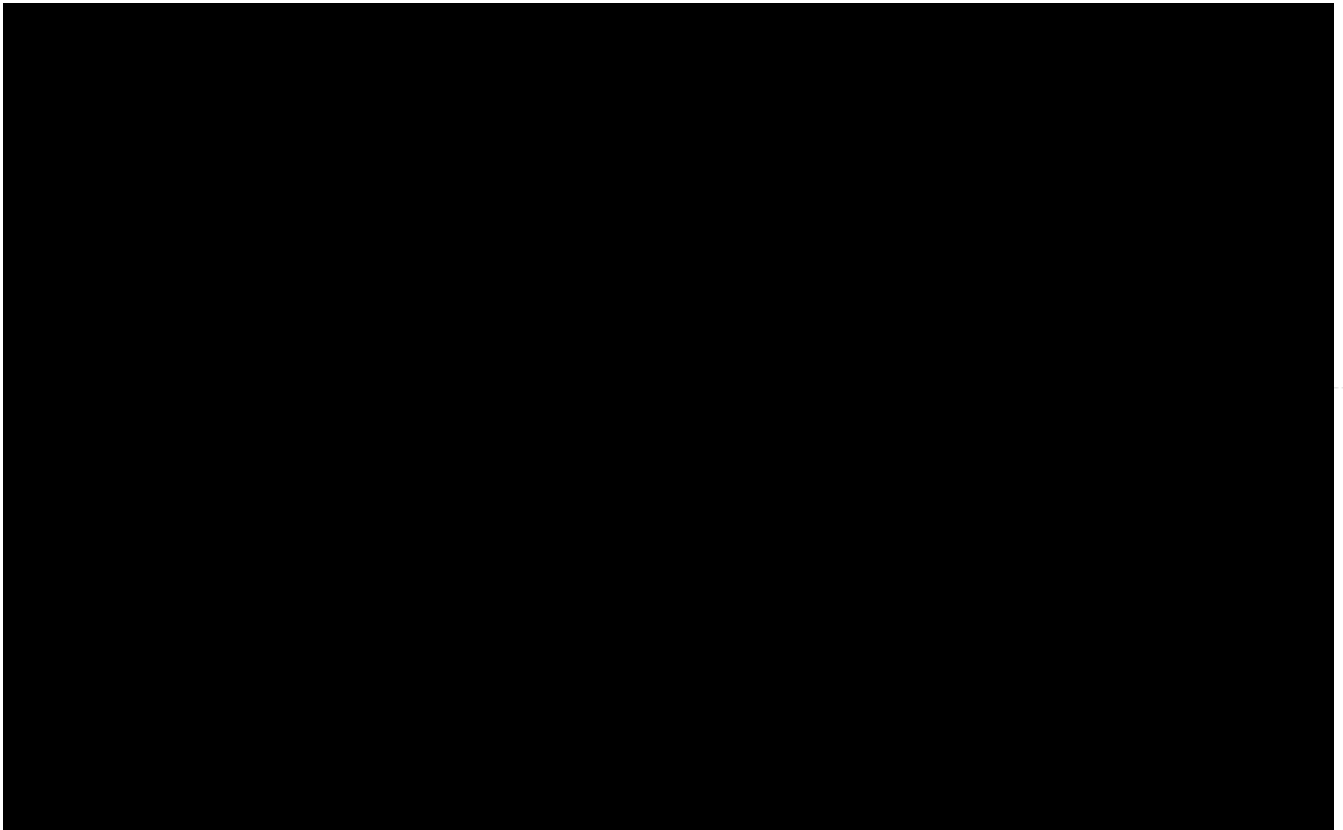
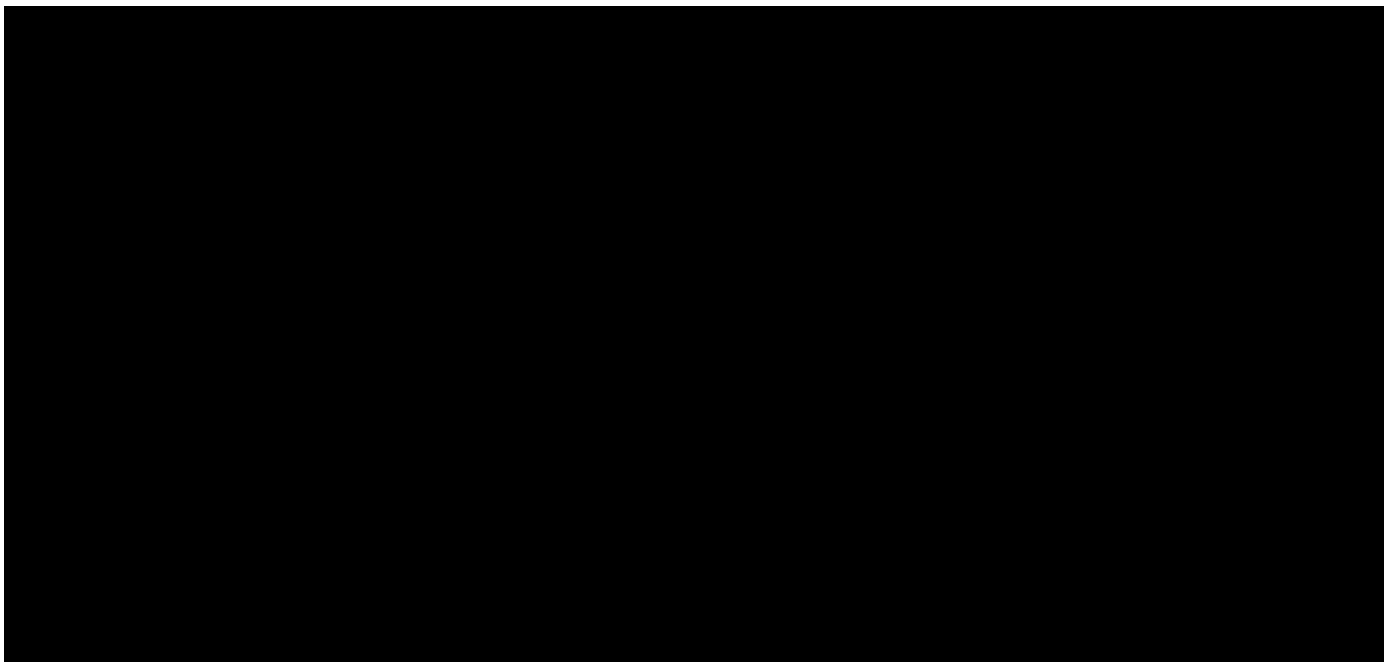


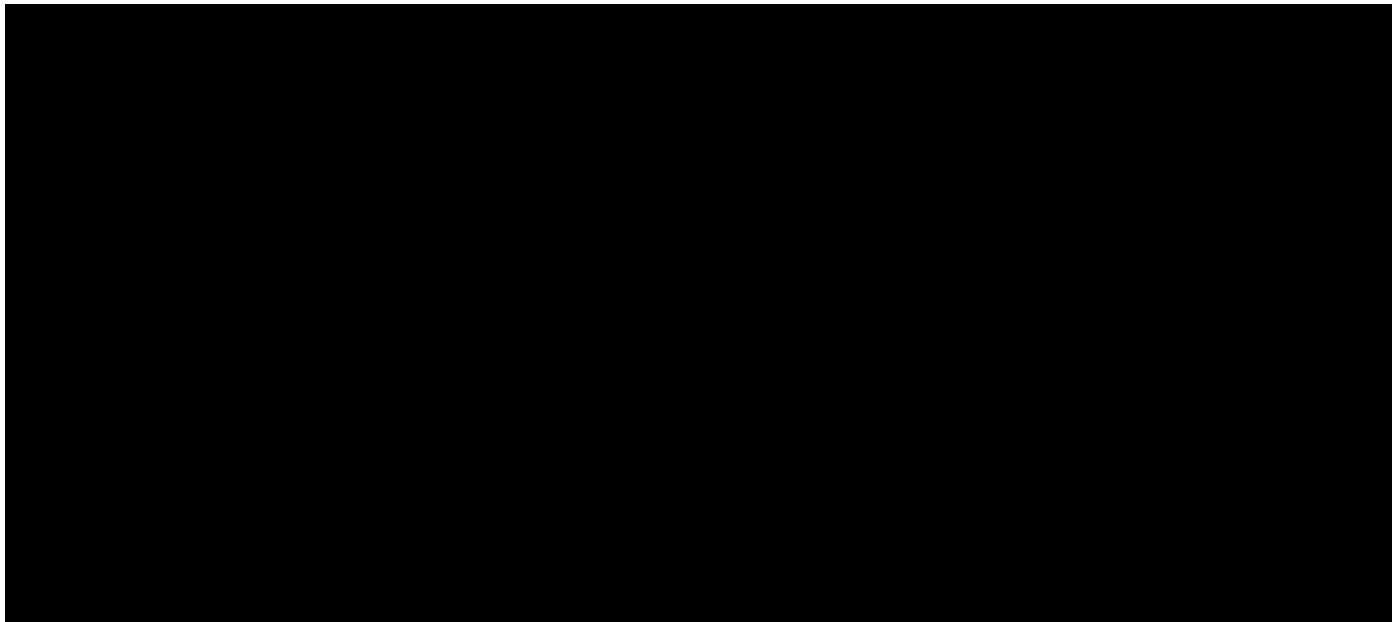
Figure 37. Coûts totaux cumulés à 1, 2 et 3 ans (monde avec et sans pembrolizumab) chez l'ensemble des patients (CPS $\geq$ 1) pour la 1^{re} et 2^e lignes



► **Impact budgétaire**

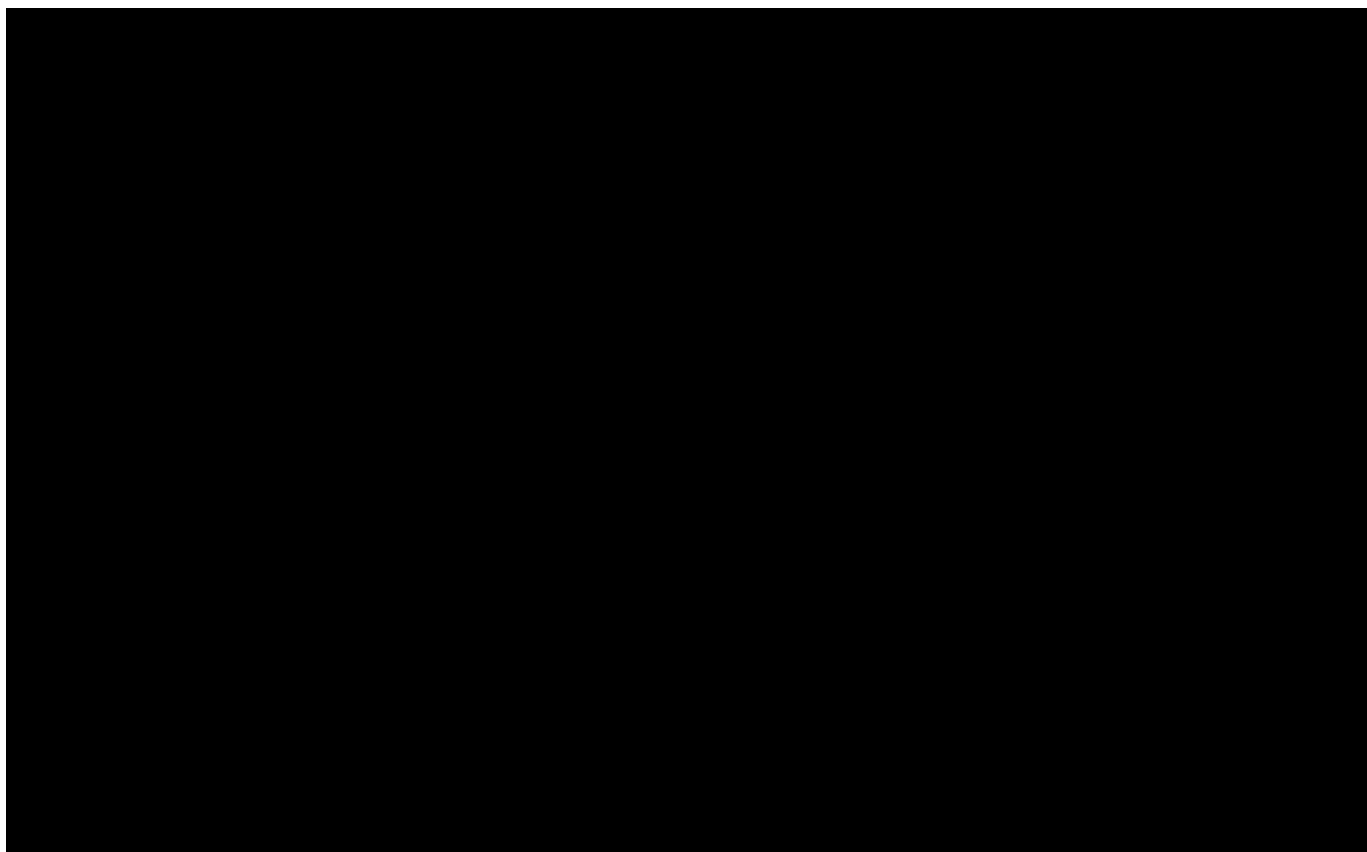
- Population CPS 1 à 19 : impact budgétaire par poste de coût

Figure 38. Impact budgétaire à 3 ans, par poste de coût et global, de l'arrivée de pembrolizumab en association à la chimiothérapie sur la première et la deuxième ligne, chez les patients $1 \leq \text{CPS} < 20$



- Population CPS≥20 : impact budgétaire par poste de coût

Figure 39. Impact budgétaire à 3 ans, par poste de coût et global, de l'arrivée de pembrolizumab en monothérapie et en association sur la première et la deuxième ligne, chez les patients CPS ≥ 20



Pour la population CPS≥1, l'impact budgétaire de l'introduction de pembrolizumab dans la pris en charge du CETEC R/M en 1^{re} ligne est de [redacted] d'euros cumulés sur 3 ans pour prendre en charge par avec pembrolizumab en monothérapie ou en association [redacted] patients soit [redacted] % de la population cible. Cet impact budgétaire se décompose entre la 1^{re} et 2^e ligne comme suit : [redacted] sur 3 ans en 1^{re} ligne et [redacted] en 2^e ligne.

Tableau 57. Impact budgétaire total de la mise à disposition de pembrolizumab en 1^{re} ligne

	Année 1	Année 2	Année 3	Total	
1^{re} ligne					
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	€
Dont pembro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	€
Dont cétuximab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	€
Coûts d'administra- tion	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Dont pembro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Dont cétuximab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Coûts de suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Test PD-L1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	€
Coûts des EI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
2^e ligne					
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Dont pembro							
Dont cétuximab							
Coûts d'administra- tion							
Dont pembro							
Dont cétuximab							
Coûts de suivi							
Test PD-L1							
Coûts des EI							
Total							
TOTAL							

Tableau 58. Synthèse de l'IB de l'introduction de pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement par ligne de traitement et par population

	1≤CPS<20	CPS≥20	CPS≥1
1 ^{re} ligne			
2 ^e ligne			
Total			

Figure 40. Impact budgétaire à 3 ans, par poste de coût et global, de l'arrivée de pembrolizumab sur la 1^{re} et la 2^e ligne, chez l'ensemble des patients (CPS ≥ 1)

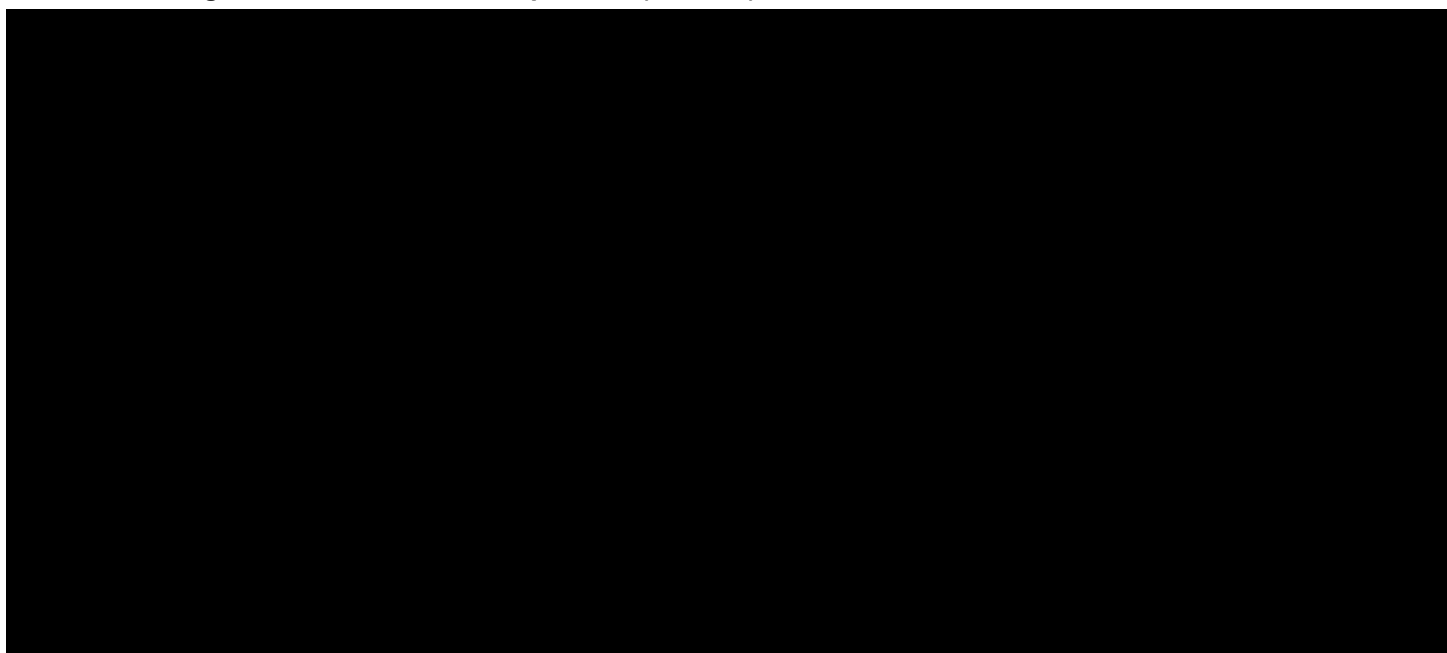
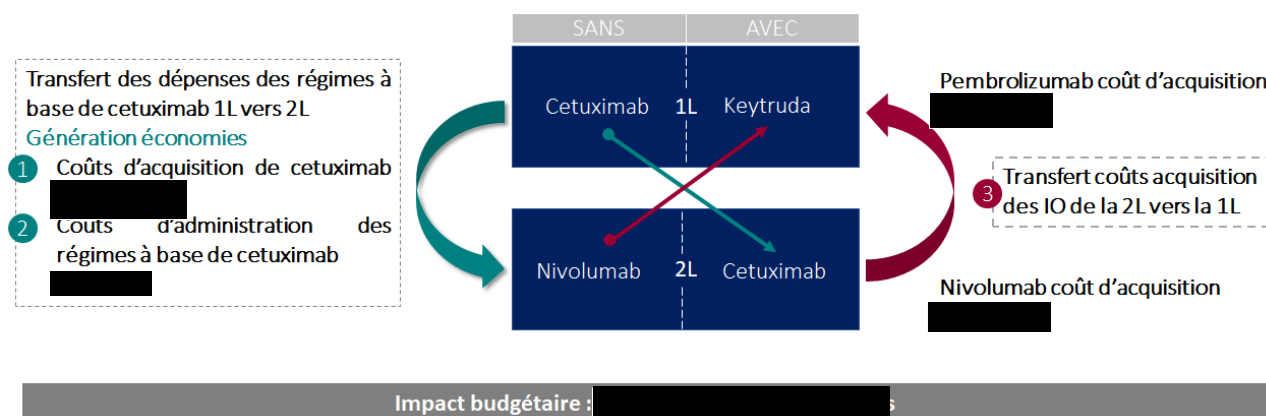


Figure 41. Schéma explicatif des trois principaux mécanismes contribuant à l'impact budgétaire de pembrolizumab



6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

6.6.1. Sur le prix de pembrolizumab

► Baisse de 25% du prix

Chez les patients CPS ≥ 1 , avec une baisse de 25% du prix de pembrolizumab (), les dépenses totales tous traitements confondus sur les 3 années de l'horizon temporel sont estimées à d'euros. Le coût d'acquisition de pembrolizumab est de d'euros. L'impact budgétaire à 3 ans est estimé à d'euros, soit une diminution de l'impact budgétaire de d'euros (-84%) comparé à l'analyse de référence.

► Baisse de 40% du prix

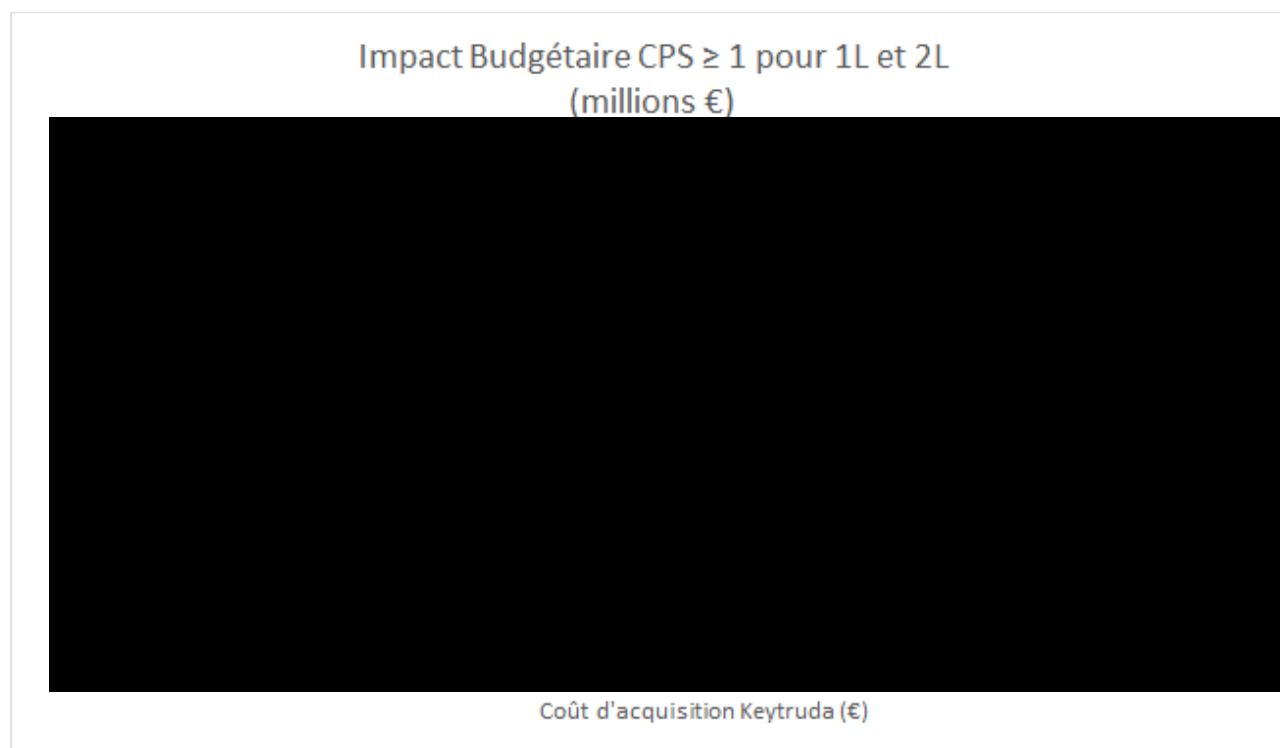
Chez les patients CPS ≥ 1 , avec une diminution du prix de pembrolizumab de 40% (), les dépenses totales tous traitements confondus sur les 3 années de l'horizon temporel sont estimées à d'euros. Le coût d'acquisition de pembrolizumab est de A 3 ans, l'introduction de pembrolizumab génère une économie estimée à d'euros, soit une diminution de l'impact budgétaire de d'euros (-135%) comparé à l'analyse de référence.

► Baisse de 50% du prix

Chez les patients CPS ≥ 1 , avec une baisse de 50% du prix de pembrolizumab (€ TTC), les dépenses totales tous traitements confondus sur les 3 années de l'horizon temporel sont estimées à d'euros. Le coût d'acquisition de pembrolizumab est de d'euros. A 3 ans, l'introduction de pembrolizumab génère une économie estimée à d'euros, soit une diminution de l'impact budgétaire de d'euros (-169%) comparé à l'analyse de référence.

► Relation entre le prix de pembrolizumab et l'impact budgétaire

Comme le montre la figure ci-dessous, avec une réduction d'environ du prix de pembrolizumab, l'impact budgétaire .

Figure 42. Impact budgétaire en fonction du prix de pembrolizumab

6.6.2. Sur d'autres postes coûts

► Variation de +/- 20% du coût de prise en charge des EI

Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'impact budgétaire lié une variation du coût de prise en charge des EI de 20% fait varier l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (pour une baisse du coût des EI) à [REDACTED] d'euros (inversement pour une hausse du coût des EI), soit une variation de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (-1,5%/+1,5%) comparé à l'analyse de référence.

► Variation de +/- 20% du coût de suivi

Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'impact budgétaire lié une variation du coût de suivi de 20% fait varier l'impact de [REDACTED] d'euros (pour une hausse de 20%) à [REDACTED] d'euros (pour une baisse de 20%), soit une variation de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (+/-20%) comparé à l'analyse de référence.

L'impact de la variation des coûts de suivi est important et inversement proportionnel à la variation des coûts de suivi.

6.6.3. Sur le périmètre de l'analyse (sans 2^e ligne)

Sur les 3 années de l'horizon temporel, la non prise en compte des coûts de 2^e ligne est associée à une diminution de l'impact budgétaire estimée à [REDACTED] d'euros, soit une diminution de 48% par rapport à l'analyse de référence.

6.6.4. Sur l'estimation des paramètres associées à la 2^e ligne de traitement

► Durée moyenne de traitement de nivolumab

Dans cette analyse, la durée moyenne de traitement modélisée dans le cadre de l'avis d'efficience portant sur le nivolumab a été utilisée ((HAS) 2018). Cette durée est de 5,6 mois.

Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'impact budgétaire dans cette analyse de scénario est de [REDACTED] soit une diminution de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (-36%) comparé à l'analyse de référence.

► Part des patients traités par une 1^{re} ligne

Cette analyse explore l'impact d'une augmentation du taux de passage en 2^e ligne de traitement. Le taux de 61% testé dans cette analyse se fonde sur l'avis d'efficacité d'OPDIVO.

Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'impact budgétaire lié à une augmentation de la part des patients recevant une 2^e ligne est estimé [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (+14%) comparé à l'analyse de référence.

6.6.5. Sur la taille des populations cible et rejointe

► Variation de la population cible - 10%

Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'impact budgétaire lié à une diminution de la taille de la population cible de 10% est estimé à [REDACTED] d'euros, soit une diminution de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (-10%) comparé à l'analyse de référence.

► Variation des parts de marché -10%

Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'impact budgétaire lié à une diminution des parts de marché de 10% est estimé à [REDACTED] d'euros, soit une diminution de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (-11%) comparé à l'analyse de référence.

► Variation des parts de marché : augmentation de la vitesse de pénétration du marché

Dans cette analyse, les parts de marché de pembrolizumab en association sont de [REDACTED] chez les patients $1 \leq \text{CPS} < 20$ et les parts de marché de pembrolizumab en association et en monothérapie sont de [REDACTED] chez les patients $\text{CPS} \geq 20$.

Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'impact budgétaire lié à une augmentation des parts de marché est estimé à [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros (+4%) comparé à l'analyse de référence.

Tableau 59. Résumé des analyses de sensibilité dans la population CPS ≥ 1

Analyse de sensibilité		Impact budgétaire (M€) AR : [REDACTED]	Variation vs AR (%)
Hypothèse de prix de pembrolizumab	[REDACTED] %	[REDACTED]	-84,3%
	[REDACTED] %	[REDACTED]	-135,2%
	[REDACTED] %	[REDACTED]	-169,1%
Coût de prise en charge des EI	-20%	[REDACTED]	-1,5%
	+20%	[REDACTED]	1,5%
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût de suivi de la maladie	-20%	[REDACTED]	+19,7%
	+20%	[REDACTED]	-19,7%
	Non pris en compte	[REDACTED]	-47,9%
2 ^e ligne	Part des patients éligible (61%)	[REDACTED]	+13,6%
	Durée de TT nivolumab (5,6 mois)	[REDACTED]	-36,4%
Population	-10% population cible	[REDACTED]	-10,0%
	-10% Parts de marché	[REDACTED]	-11,0%
	Pénétration pembro plus rapide	[REDACTED]	+4,3%

Analyse HAS

Avec l'introduction de pembrolizumab en 1^{re} ligne du CETEC, les coûts de prise en charge sur 3 ans de la 1^{re} ligne de CETEC augmenteraient de [REDACTED] d'euros en passant de [REDACTED] à [REDACTED] pour prendre en charge [REDACTED] patients sur 3 ans.

Dans le scénario AVEC pembrolizumab en 1^{re} ligne, le coût d'acquisition de pembrolizumab explique [REDACTED] % du coût total de prise en charge.

Selon les hypothèses de parts de marché, [REDACTED] des patients éligibles sont traités en 1^{re} ligne par pembrolizumab en monothérapie ou en association au cours des 3 premières années suivant l'introduction du pembrolizumab dans la prise en charge du CETEC.

Sur les [REDACTED] patients qui initient un traitement de 1^{re} ligne, toutes stratégies confondues, [REDACTED] des patients initieront un traitement de 2^e ligne. L'estimation de l'impact budgétaire tient compte des 2^e lignes de traitement qui explique près de la moitié de l'impact budgétaire.

Parmi les analyses de sensibilité proposées, le prix de pembrolizumab est l'hypothèse qui a le plus d'impact. Avec une diminution du prix de [REDACTED], l'impact budgétaire est [REDACTED] considérant les hypothèses du modèle.

Dans une moindre mesure, l'estimation des coûts de suivi et les paramètres concernant la modélisation des 2^e ligne ont également un impact sur les résultats (durée de traitement et proportion de patients). Il est noté que les coûts de suivi sont une estimation fondée notamment sur l'avis de quelques experts quant au suivi des recommandations. En vie réelle, les coûts de suivis pourraient être différents que ceux retenus dans l'analyse.

Les analyses de sensibilité réalisées sur la population montrent qu'au regard des hypothèses, une vitesse de pénétration plus rapide n'est pas attendue avoir un impact important. Une variation des parts de marché ou de la population cible est attendue avoir un impact quasi proportionnel sur l'analyse d'impact budgétaire.

Certains paramètres dont l'estimation est source d'incertitude n'ont pas été testés, notamment les durées de traitement. Les méthodes d'estimation utilisées pour estimer les durées de traitement ne sont pas homogènes et la MAR sur laquelle reposent l'estimation des durées de plusieurs comparateurs est fragile.

7. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

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

ECHANGE TECHNIQUE

Pembrolizumab en 1^{re} ligne d'un CETEC métastatique

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et, faute 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 le modèle d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

SYNTHESE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le Tableau 1 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 60. Résumé des demandes de modification

Choix méthodologique	Analyse de référence actuelle	Analyse de référence recommandée	Question
Population d'analyse	2 analyses en sous population - CPS ≥ 1 - CPS ≥ 20	Analyse de référence sur la population d'analyse CPS ≥ 1 sans restriction sur pembrolizumab en monothérapie, complétée par 2 analyses en sous-populations : - $1 \leq \text{CPS} < 20$ - CPS ≥ 20	Q2

Choix méthodologique	Analyse de référence actuelle	Analyse de référence recommandée	Question
Comparateurs	Analyse tous comparateurs via une méta-analyse en réseau	<u>Analyses de référence</u> limitée à 3 comparateurs (EXTREME, pembrolizumab en monothérapie, pembrolizumab en association), via les données de l'essai KN048. <u>Analyse de scénario tous comparateurs</u> (avec AS déterministes et probabiliste), via une méta-analyse excluant les traitements de 2^e intention.	Q3
Horizon temporel	Horizon temporel vie entière	Horizon temporel à durée déterminée, avec une durée de simulation de 10 ans	Q1
Estimation des utilités	Méthode mixte d'intégration des utilités : avant/après progression et délai avant décès	Méthode avant/après progression (avec prise en compte des EI)	Q29
Estimation des coûts de traitement de 2 ^e ligne	Répartition des traitements de 2 ^e ligne fondée sur l'avis des experts	Répartition des traitements de 2 ^e ligne fondée sur les données observées dans l'essai KN048	Q23

SYNTHESE DES ANALYSES DE SENSIBILITE ATTENDUES

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le Tableau 2 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 61. Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées

Analyses de sensibilité
Fonctions paramétriques autres que celles retenues en AR pour extrapoler les courbes de survie
SSP comme proxy de la durée de traitement
Ajustement des fréquences totales simulées sur les fréquences observées d'EI pour chaque comparateur
Avis d'experts pour la répartition des 2 ^e ligne
Durée de traitement post-progression fondée sur les SSP observées dans l'essai portant sur nivolumab
Méthode mixte d'intégration des utilités : avant/après progression et délai avant décès

I. CHOIX STRUCTURANT DE L'EVALUATION

Horizon temporel

1. Le choix de l'horizon temporel doit être cohérent avec la durée des impacts attendus de l'intervention de santé tout en étant en adéquation avec les données disponibles. **Il est attendu une durée de simulation de 10 ans en analyse de référence.**

Explication : considérant les données disponibles, l'absence d'effet significatif de l'immunothérapie sur la SSP et l'absence d'un effet « longs répondeurs » démontré dans ce cancer particulièrement agressif, le choix d'un horizon temporel vie entière génère une incertitude trop importante et favorable au produit évalué.

Population d'analyse

2. La population CPS ≥ 1 retenue est hétérogène en matière de comparateurs, ce qui rend les résultats sur cette population ininterprétables. Il est attendu une analyse de référence portant sur :
 - une population d'analyse CPS ≥ 1 , définie sans restriction d'indication sur la monothérapie (conformément à l'AMM et aux données disponibles) ;
 - deux sous-populations d'analyse correspondant aux revendications différenciées de l'industriel en matière de remboursement (score CPS compris entre 1 et 19 ; score CPS ≥ 20).

Explication : la population d'analyse est définie sur l'ensemble des patients CPS ≥ 1 . En cohérence avec les données de l'essai et avec l'indication d'AMM, les patients de la population d'analyse sont susceptibles de recevoir pembrolizumab en monothérapie et en association. L'évaluation de l'efficacité sur la population d'analyse sera donc fondée sur l'ensemble des données de l'essai KN048, sans restriction sur la monothérapie.

La revendication de l'industriel en matière de remboursement est à explorer en définissant 2 sous-populations d'analyse mutuellement exclusives et cohérentes en matière de comparateurs et de données.

- Sous-population 1 : patients présentant un score CPS 1 à 19 avec pembrolizumab en association comme seule immunothérapie disponible. Pour documenter l'efficacité associée à pembrolizumab en association, les données d'efficacité de l'essai KN048 portant sur la population ayant un score CPS compris entre 1 et 19 sont à utiliser.
- Sous-population 2 : patients présentant un score CPS ≥ 20 avec pembrolizumab en monothérapie et en association comme immunothérapies envisageables. Pour documenter l'efficacité de ces deux options, les données d'efficacité de l'essai KN048 portant sur la population ayant un score CPS ≥ 20 sont à utiliser.

Il est important de noter que par analyse de référence il est entendu : l'analyse sur la population de l'indication CPS ≥ 1 et les 2 analyses en sous populations.

Comparateurs

3. **Compte tenu des données disponibles, il est attendu que l'analyse de référence soit fondée sur les seules données de l'essai clinique KN 048.**

Explication : la MAR est très fragile. Elle repose sur des essais hétérogènes et anciens. Par ailleurs, elle est peu informative considérant les différentes hypothèses formulées pour intégrer l'ensemble des comparateurs. Retenir l'essai comme seule source de données devrait permettre, si les extrapolations sont méthodologiquement acceptables, de documenter les résultats attendus de l'introduction de pembrolizumab en monothérapie ou en association dans la population des patients éligibles au protocole EXTREME (traitement le plus utilisé en France).

4. **L'analyse intégrant l'ensemble des comparateurs est présentée comme une analyse en scénario, afin d'apprécier l'incertitude associée à la non-prise en compte de l'ensemble des comparateurs dans l'analyse de référence. Elle est réalisée sur les mêmes populations que l'analyse de référence et est accompagnée des mêmes analyses de sensibilité probabilistes et déterministes (tornado). Pour ce scénario, les comparateurs à retenir sont ceux actuellement prescrits en 1^{re} intention dans une population qui soit comparable à la population d'analyse (c.-à-d., éligible à EXTREME). Sauf argument contraire, les régimes « cisplatine+ paclitaxel » et « sels de platine + 5FU » ne doivent pas être pris en compte.**

Explication : les régimes « cisplatine+ paclitaxel » et « sels de platine + 5FU » sont deux traitements de 2^e intention (prescrits en cas d'intolérance à cétuximab) qui concernent environ 5% des patients. Par ailleurs, l'inclusion des essais relatifs à ces traitements fragilise la robustesse de la MAR (censure importante et population hétérogène).

II. DONNEES CLINIQUES

5. Pouvez-vous expliquer la place du score CPS aujourd'hui dans les pratiques et son utilisation ? Cette information est-elle recueillie de façon standard avant de commencer un traitement pour un CETEC ?
6. La randomisation dans l'essai KN 048 s'est faite sur le seuil d'expression tumorale de PD-L1 (TPS < 50% vs. $\geq 50\%$) et non sur le score CPS. Pouvez-vous expliquer l'impact de ce choix sur la robustesse des analyses en sous-population fondées sur le score CPS ?
7. Pouvez-vous discuter l'absence d'effet sur la SSP par rapport aux résultats sur la SG ?
8. **Dans le dossier CT p. 30, il est indiqué que « l'essai n'a pas été conçu pour évaluer pembrolizumab en monothérapie versus pembrolizumab en association à la**

chimiothérapie ». Pouvez-vous commenter cette phrase et expliciter la robustesse de la comparaison entre la monothérapie et l'association dans le cadre d'une étude d'efficacité ?

9. Pouvez-vous préciser le taux de maturité des données de SG et de SSP dans les trois bras de l'essai clinique au 25 février 2019 ?
10. Il est attendu une présentation des résultats de l'essai clinique KN 048 sur les critères de SSP et de SG pour les différentes populations analysées :
 - a. Pour les patients ayant un score CPS ≥ 1 selon le traitement reçu (pembrolizumab en monothérapie, pembrolizumab en association et EXTREME) ;
 - b. Pour les patients présentant un score CPS compris entre 1 et 19 selon le traitement reçu (pembrolizumab en association et EXTREME) ;
 - c. Pour les patients ayant un score CPS ≥ 20 selon le traitement reçu pembrolizumab en monothérapie, pembrolizumab en association et EXTREME).
11. Vous évoquez p.30 du rapport technique, des durées de réponse prolongée (22,6 mois vs 4,2 mois). Pouvez-vous définir ce critère et sa méthode d'estimation ?
12. Il est mentionné dans le modèle Excel d'AIB un 2^e essai clinique KN 040. Pouvez-vous indiquer si cet essai a été utilisé dans la modélisation de l'efficacité et comment ?

III. MODELISATION

Population simulée

13. Pouvez-vous préciser si des données sont disponibles pour documenter le % de patients atteints d'un CETEC présentant un score ECOG ≥ 2 parmi les 57% de patients éligibles au protocole EXTREME en vie réelle ?

Explication : il est mentionné dans le contexte que le CETEC est souvent associé à d'autres comorbidités en lien avec les facteurs de risques que sont l'alcool et le tabac. La représentativité de la population simulée par rapport à la population en vie réelle concernant en particulier le score ECOG et les facteurs de risques est à discuter. La comparaison avec les données de l'étude française porte sur trop peu de caractéristiques pour valider la représentativité de la population simulée.

Extrapolation

14. **Concernant les choix qui fondent la construction des courbes de survie, il est attendu :**
 - **Une présentation de toutes les informations qui ont permis de choisir les fonctions paramétriques pour chacune des trois analyses attendues (présentation des courbes simulées avec toutes les fonctions testées sur un même graphique, discussion de la plausibilité clinique des propriétés des fonctions de risques, discussion de la plausibilité des simulations à long terme). Ces choix doivent faire l'objet d'analyses de sensibilité.**
 - **Une discussion de la cohérence des extrapolations avec les données de vie réelle disponibles pour le protocole EXTREME ;**
 - **Une explicitation des hypothèses que l'extrapolation implique en termes de patients longs répondeurs et d'évolution des effets relatifs dans le temps.**

Explication : seuls les critères statistiques AIC/BIC sont présentés. Le choix des fonctions paramétriques retenues pour extrapoler les courbes de survie doit être justifié, ainsi que le rejet des fonctions non retenues ou devant être testées en analyse de sensibilité, au regard de la crédibilité des différentiels de SG et de SSP, ainsi que leur évolution au cours du temps. Une exploration

rigoureuse de l'incertitude associée à l'extrapolation des effets traitement dans le temps est indispensable. Concernant le choix des fonctions paramétriques, il est rappelé que le fait de ne pas retenir la même fonction d'ajustement est à justifier, notamment au regard de mécanismes d'actions pouvant justifier des fonctions de risque qui se comportent de manière différente au cours du temps. Le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels conduit à paramétrer les fonctions indépendamment, pas nécessairement à prendre des fonctions différentes.

Par ailleurs, le SEESP insiste sur l'importance de présenter des analyses de sensibilité retenant des modèles paramétriques crédibles, ainsi qu'une analyse de sensibilité testant l'hypothèse d'un arrêt de l'effet traitement au cours du temps.

15. Pour chacune des analyses demandées (population d'analyse et sous-populations), pouvez-vous clarifier les données utilisées pour paramétrer les fonctions d'extrapolation des courbes de survie ?

Explication : il est attendu que les trois points suivants soient clarifiés :

- Les données sources de l'essai utilisées pour paramétrer les fonctions dans les sous-populations sont celles qui sont spécifiques aux sous-populations ?
- Dans le bras EXTREME, la question se pose de savoir si l'hypothèse d'absence d'impact du score CPS sur l'efficacité est applicable et si elle se vérifie sur les données de l'essai KN048. Dans ce cas, un choix doit être fait sur les données utilisées pour le paramétrage des fonctions de survie en sous-population (données en sous-population ou ensemble des données ?).
- Une discussion est également attendue sur la cohérence de paramétrer les fonctions de survie après arrêt de la KM sur les données depuis t0 ou depuis un t1 à déterminer, si les données suggèrent un changement de fonctions de risques au cours du temps.

16. Pouvez-vous expliquer les arguments qui fondent le choix du point de temps à partir duquel les courbes de survie de SG et de SSP sont extrapolées ? Merci d'indiquer les % de patients encore en vie et en SSP dans les 3 bras de l'essai aux dates retenues pour commencer l'extrapolation.

Événements intercurrents

Durée de traitement

17. Pouvez-vous expliciter la méthode d'extrapolation des arrêts de traitement ? Merci de présenter un graphique avec les courbes de DdT. Une analyse de sensibilité retenant la SSP comme proxy de la durée de traitement est également attendue.

Explication : pour l'analyse de référence, portant sur les seules données de l'essai, il est attendu que les données observées dans l'essai KN048 soient utilisées et que les hypothèses d'extrapolations soient explicitées. Pour l'analyse de scénario multi comparateurs, merci d'explicitier les méthodes retenues pour estimer la durée de traitement pour chacun des comparateurs.

18. Pouvez-vous présenter les durées de traitement modélisées (comme sont présentées les durées de traitement maximum présentées dans le tableau 38 p. 93) ?

19. Pouvez-vous confirmer que la référence à un maximum de 24 semaines de durée de traitement pour pembrolizumab dans le tableau 38 p.93 est bien liée à une erreur typographique est qu'il s'agit de 24 mois ?

Événements indésirables

20. Pouvez-vous expliciter les choix de recoupements concernant :

- L'hypokaliémie qui apparaît dans 2 groupes ;
- La perte de poids qui n'est pas classée comme dans l'étude de Lafuma ;

- Fièvre/infection non classée avec les infections.
21. Pouvez-vous présenter un tableau avec les fréquences des EI telles qu'utilisées pour estimer les coûts, c'est-à-dire en tenant compte du recoupement et du fait que le coût des EI est appliqué par cycle pour chaque traitement (y compris pour les traitements de 2^e ligne) ? Merci de préciser quelle est la fréquence des EI considérés comme chroniques pour les 15 recoupements d'EI.
22. Il est attendu que la durée de modélisation des événements indésirables et leur éventuelle récurrence soit justifiée.
- a. Pouvez-vous préciser si la récurrence des EI est prise en compte et comment elle est modélisée, ou le cas échéant justifier de ne pas l'avoir modélisée ?
 - b. Pouvez-vous présenter les durées associées à chaque EI ?
23. En cas de déséquilibre important sur la proportion des EI simulés entre les comparateurs, pouvez-vous appliquer en analyse de sensibilité une pondération visant à ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences observées d'EI pour chaque comparateur ?

Traitements post-progression

24. Concernant l'intégration des 2^e lignes, merci de répondre aux questions suivantes et de justifier les choix proposés.

- a. Pouvez-vous clarifier la méthode d'estimation du % de patients recevant une 2^e ligne ?

Explication : le % appliqué doit correspondre au % de patients recevant une 2^e ligne parmi les patients qui ont progressé.

- b. **Sauf justification, il est attendu que la prise en compte de 2^e ligne repose sur la répartition observée dans KN 048.**

Explication : la prescription d'un traitement post-progression impacte la SPP et la SG observée dans l'essai. Par souci de cohérence avec les données cliniques, la répartition des traitements de 2^e ligne observée dans l'essai est appliquée en analyse de référence. En cas de divergence avec les avis des experts (en précisant le nombre d'experts sollicités et la méthode de recueil et de traitement des avis), la répartition des traitements de 2^e ligne fondée sur l'avis des experts peut être testée en analyse de sensibilité.

- c. Pouvez-vous préciser comment les durées de traitement post-progression ont été estimées à partir des données de KN 048 ?
- d. Pouvez-vous discuter l'hypothèse d'équivalence des coûts de traitement de 2^e ligne dans l'analyse de référence et ses sous-populations (même proportion de patients recevant une 2^e ligne, même durée de traitement de 2^e ligne et répartition identique des traitements quelle que soit le score CPS) ?
- e. Pouvez-vous discuter la durée modélisée de traitement en 2^e ligne, au regard des données publiées sur nivolumab ? Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité la durée publiée de SSP relative à l'utilisation de nivolumab comme proxy de la durée de traitement post progression sous nivolumab ?

V. MODELISATION. QUESTIONS SUR LA MAR SPECIFIQUES A L'ANALYSE DE SCENARIO MULTI-COMPARATEURS

25. Pouvez-vous indiquer pour toutes les options de traitement identifiées à partir des recommandations celles qui disposent d'une AMM dans l'indication en précisant la date de l'AMM ?
26. Pouvez-vous discuter l'intérêt et les biais associés à l'inclusion des essais de Forastiere 1992 et de Jacobs 1992 dans la MAR, dans la mesure où les traitements ne sont pas inclus comme comparateurs ? Une analyse de sensibilité de la MAR sans ces données a-t-elle été réalisée, et quels sont les résultats ?
27. **Pouvez-vous discuter et justifier les hypothèses d'équivalence introduite dans la MAR ?**

Explication : deux hypothèses d'équivalence doivent être justifiées et modifiées le cas échéant.

- L'hypothèse d'équivalence entre EXTREME et cétuximab + sels de platine + paclitaxel plutôt qu'une équivalence de ce traitement avec TPex n'est pas justifiée. Compte tenu des régimes comparés, il semble plus crédible de considérer comme équivalentes 2 stratégies dont la principale différence est le choix entre l'une ou l'autre des taxanes, qu'une équivalence entre 5FU et une taxane.
- L'hypothèse d'équivalence entre cétuximab + sels de platine et EXTREME.

Il est noté que si les hypothèses d'équivalence ne sont pas crédibles, les comparateurs ne doivent pas être inclus car leur prise en compte fragilise l'utilisation des résultats de la MAR dans la modélisation.

VI. IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

28. Pouvez-vous présenter les taux de remplissage du questionnaire EQ-5D dans l'essai KN 048 à chaque temps de suivi (nombre de patients et de questionnaires) :
 - a. pour l'ensemble des patients de l'essai ;
 - b. pour les patients en SSP et sans toxicité, en SSP avec toxicité et en SPP?

29. **En cohérence avec les méthodes généralement utilisées et pour permettre une meilleure comparabilité des résultats des différentes évaluations médico-économiques, il est attendu que l'approche retenue en analyse de référence soit une approche avant/après progression (cf. scénario 5) appliquant une désutilité associée aux EI en pré-progression selon une méthode assurant l'absence de double compte.**

L'approche mixte avec délai avant décès et pré/post progression fera l'objet d'une analyse de sensibilité.

30. **Il est attendu une présentation plus détaillée et une justification des choix retenus concernant le modèle de régression utilisé pour estimer l'utilité pré et post progression avec ou sans EI.**

31. Une présentation de la façon dont les décréments d'utilité sont appliqués dans le modèle et leur valeur pour chaque comparateur compte tenu de la fréquence et de la durée des EI est attendue.

Explication : dans le modèle Excel, une désutilité de 0,05 est appliquée à chaque EI sans justification alors que l'utilité pré-progression semble être la moyenne sans exclusion des données provenant de personnes en situation d'EI.

32. **Pouvez-vous clarifier si une désutilité imputable aux EI pendant la durée de traitement post-progression est appliquée et laquelle ?**

Explication : compte tenu des alternatives envisagées post progression en fonction de la 1^{re} ligne de traitement, la non prise en compte de l'impact des EI sur la qualité de vie post progression est attendue favorable au produit évalué.

VII. IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

33. Pouvez-vous préciser pour chaque traitement les coûts associés et la durée sur laquelle ils sont appliqués pour l'analyse de référence (CPS ≥ 1 ; CPS compris entre 1 et 19 et CPS ≥ 20) (ex. tableau ci-dessous) ?

Traitement	Coût acquisition	Coût administration	Coûts spécifique (test et traitement concomitant)	Durée de traitement modélisée
Pembro_asso	Ex X € sur XX cycles			
Pembro mono		Ex. X€ sels de platine sur XX cycles X€ 5FU sur XX cycles X€ pembrolizumab sur XX cycles		
EXTREME		Ex. X€ sels de platine sur XX cycles X€ 5FU sur XX cycles X€ cétuximab sur XX cycles		

34. Concernant le coût des EI

- Pouvez-vous préciser le passage des fréquences observées d'EI dans les essais à une estimation de la fréquence hebdomadaire permettant d'appliquer un coût d'EI à chaque cycle comme mentionné dans la méthode d'intégration des coûts ?
- Pouvez-vous préciser comment sont intégrés les coûts des EI « chroniques » par rapport aux EI non chroniques et justifier votre choix ?
- Pouvez-vous présenter, dans un tableau, les coûts totaux associés à chacune des 15 catégories d'EI retenues pour chaque régime ?

35. Concernant les coûts appliqués en post-progression,

- Un coût de 138,86 € est présenté dans le modèle Excel correspondant au passage en post-progression. Pouvez-vous confirmer la prise en compte de ce coût et préciser à quoi il correspond exactement ? Merci de justifier l'absence de double compte de ce coût avec l'analyse de Lafuma utilisée pour documenter les coûts de suivis.
- Concernant l'estimation des coûts de traitement en 2^e ligne, pouvez-vous confirmer que le coût associé aux traitements reçus en 2^e ligne est bien appliqué en 1 fois au moment de la progression ?

- c. Pouvez-vous confirmer que le coût de traitement post-progression dépend de la 1^{re} ligne reçue mais qu'il est identique quelle que soit la population concernée (CPS ≥ 1 ; CPS ≥ 20 ou CPS 1 à 19) et correspond bien à ce qui est reporté ci-dessous ?

1 ^{re} ligne		Coût acquisition/semaine	Coût d'administration	Durée	Coût des EI	Coût total
Patients ayant reçu Pembro asso en L1	Cetuximab+paclitaxel 100%			5,54 mois		€
Patients ayant reçu Pembro mono en L1	EXTREME 95%			4,45 mois		
	Cétuximab+paclitaxel 5%			4,58 mois		
Patients ayant reçu un autre traitement en L1	Nivolumab 100%			4,04 mois		
				4,06 mois		

36. Pouvez-vous préciser les dates de JO sur lesquelles s'appuient la valorisation des coûts d'acquisition des traitements ?
37. Pour l'analyse multi-option, pouvez-vous discuter la différence de consommations de ressources introduites en fonction des taxanes ? Quelles sources justifient cette différence de coût d'administration ? Est-elle appliquée en pratique ?

V. VALIDATION

38. Pouvez-vous confirmer l'absence de publication ou d'autres évaluations dans la pathologie permettant de réaliser une validation croisée ?
39. Pouvez-vous préciser ce qui a été fait en matière de vérification technique du modèle ?
40. Pouvez-vous valider les extrapolations du bras EXTREME avec toutes les données disponibles (expérimentales ou survie observée dans les registres par exemple) ?

VI. PRESENTATION DES RESULTATS ET EXPLORATION DE L'INCERTITUDE

41. Pouvez-vous présenter les résultats de santé pour ce qui est des QALYs comme pour ce qui est des années de vie, c'est-à-dire en distinguant les gains obtenus en pré-progression et en post progression (tableau 78 et 80) ?

42. Pour les analyses qui comparent plus de 2 options, il est attendu que soient présentés les résultats des analyses de sensibilité déterministe 2 à 2 versus le comparateur le plus proche sur la FE.

Analyse d'impact budgétaire

MODELISATION

1. Pouvez-vous clarifier la méthode d'impact budgétaire mise en œuvre :
 - En confirmant que les patients génèrent des coûts pendant la seule période de traitement (1^{re} puis 2^e ligne) ;
 - En confirmant que les seules données cliniques issues de l'analyse de l'efficacité utilisées sont les durées de traitement et les taux de survenue des EI (et non les données de SSP et de SG). Si les données de survie sont utilisées, il est attendu que soit clairement expliqué de quelle manière.
2. Pouvez-vous expliquer comment est utilisé l'essai KN 040 présenté dans le modèle Excel ?
3. Pouvez-vous confirmer que la méthode d'estimation des coûts de suivi diffère de celle de l'évaluation de l'efficacité ? Et le cas échéant, justifier le choix de l'approche retenue dans l'AIB. La publication de Lafuma n'est pas utilisée et seuls les coûts présentés p. 42-43 du rapport technique sont pris en compte ?
4. Il est mentionné que les coûts de transport sont pris en compte dans l'impact budgétaire. Ces coûts ne sont pas présentés dans le rapport technique. Pouvez-vous expliquer comment ces coûts sont estimés puis comment ils sont appliqués ? Dans quel poste de coût sont-ils inclus dans la présentation des résultats ?
5. Pouvez-vous discuter la plausibilité que 95% des patients recevant une 2e ligne après un traitement standard (sans pembrolizumab) reçoivent Nivolumab compte tenu de l'état de santé des patients en post progression et des données disponibles (essais KN 048 compris) ? Si pertinent au regard des éléments de connaissance disponible, il est attendu que ce choix fasse l'objet d'une analyse de sensibilité.
6. Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité :
 - l'impact de la durée de traitement post-progression modélisée pour nivolumab sur l'impact budgétaire en utilisant les données de Ferris ;
 - l'impact d'une variation des parts de marché.
7. Dans les tableaux présentant les coûts décomposés et les résultats, des discordances ont pu être relevées dans l'estimation des totaux par rapport aux sommes décomposées (problème d'arrondis). Merci de vérifier.

Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Choix structurant tels que présentées par l'industriel.....	25
Tableau 2. Traitements recommandés en 1 ^{re} ligne dans le traitement des CETEC M/R	25
Tableau 3. Sélection des comparateurs pour l'analyse de référence vs l'analyse tous comparateurs.....	26
Tableau 5. Caractéristiques des patients dans les essais KN 048 et EPICORL	28
Tableau 4. Caractéristiques des patients modélisés à partir des seuls patients européens	29
Tableau 6. Proportion d'individus sans événement au point d'extrapolation	35
Tableau 7. Analyse sur la population CPS ≥ 1 _Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN048.....	36
Tableau 8. Analyse sur la population CPS ≥ 20 _Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN048.....	37
Tableau 9. Analyse sur la population $1 \leq \text{CPS} < 20$ _Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG issues de l'essai KN048	38
Tableau 9. Fréquences des EI	45
Tableau 11. Durées de traitement modélisées.....	46
Tableau 12. Volumes consommés et coûts unitaires	50
Tableau 13. Modalité d'hospitalisation pour l'administration des traitements	51
Tableau 14. Coûts d'administration en fonction du traitement	52
Tableau 15. Coûts directs par patient atteint d'un CETEC R/M rapportés dans l'étude Lafuma 2019 durant la phase de traitement.....	53
Tableau 16. Coûts par catégorie d'EI (Lafuma A 2019)	53
Tableau 17. Coûts directs par patient atteint d'un CETEC R/M rapportés dans l'étude Lafuma 2019 durant la phase post-traitement	54
Tableau 18. Médianes de SG et SSP modélisée pour le bras EXTREME et rapportée dans les essais réalisés chez les patients CETEC R/M.....	56
Tableau 19. Ensemble des résultats selon la population considérée	59
Tableau 20. Ensemble des résultats de l'analyse de coûts et de santé selon la population considérée	61
Tableau 21. Analyses de sensibilité sur les choix structurant de l'évaluation CPS ≥ 1	63
Tableau 22. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation $1 \leq \text{CPS} < 20$	63
Tableau 23. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation CPS ≥ 20	64
Tableau 24. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population CPS ≥ 1	65
Tableau 25. Répartition des traitements de 2 ^e ligne.....	66
Tableau 26. Durée des traitements de 2 ^e ligne	66
Tableau 27. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population CPS 1 à 19	67
Tableau 28. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population CPS ≥ 20	68
Tableau 29. Analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab population CPS ≥ 1	69
Tableau 30. Analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab population CPS 1 à 19	70
Tableau 31. Analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab population CPS ≥ 1	71
Tableau 32. Analyses de sensibilité déterministe pembro asso vs EXTREME population CPS ≥ 1	72
Tableau 33. Analyses de sensibilité déterministe pembro asso vs EXTREME population CPS 1 à 19	74
Tableau 34. Analyses de sensibilité déterministe pembro association vs EXTREME population CPS ≥ 20	76
Tableau 35. Analyses de sensibilité déterministe pembro mono vs EXTREME population CPS ≥ 20	78
Tableau 36. Distributions des paramètres dans les ASP	79
Tableau 37. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence chez les patients CPS ≥ 1	80
Tableau 38. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence population CPS 1 à 19	82

Tableau 39. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence population CPS ≥ 20	83
Tableau 40. Ensemble des résultats selon la population considérée	88
Tableau 41. Régimes thérapeutiques exclus de l'analyse	104
Tableau 42. Scénarii de traitements à comparer en 1 ^{re} ligne de traitement pour l'estimation de l'impact budgétaire	104
Tableau 43. Scénarios de parts de marché dans le monde « sans » pembrolizumab	106
Tableau 44. Parts de marché en 2 ^e ligne dans le scénario SANS pembrolizumab	107
Tableau 45. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario AVEC	108
Tableau 46. Répartition des traitements reçus en 2 ^e ligne	108
Tableau 47. Durées de traitement moyennes appliquées aux traitements de 1 ^{re} ligne	109
Tableau 48. Durées de traitements moyennes appliquées aux traitements de 2 ^e ligne	109
Tableau 49. Coûts des EI dans une perspective assurance maladie (après application d'un ratio de 0,98)	112
Tableau 50. Valorisation du suivi	113
Tableau 51. Population $1 \leq \text{CPS} < 20$ rejointe en 1 ^{re} ligne de l'AIB de référence (nouveaux patients uniquement)	114
Tableau 52. Population CPS ≥ 20 rejointe en 1 ^{re} ligne de l'AIB de référence (nouveaux patients uniquement)	114
Tableau 53. Population cible et population rejointe dans la population d'analyse (nouveaux patients uniquement)	115
Tableau 54. Population en 2 ^e ligne de traitement	115
Tableau 55. Coûts totaux annuels par poste de coût pour chaque scénario	116
Tableau 56. Coûts totaux annuels par poste de coût pour chaque scénario CPS ≥ 20	117
Tableau 57. Impact budgétaire total de la mise à disposition de pembrolizumab en 1 ^{re} ligne	120
Tableau 58. Synthèse de l'IB de l'introduction de pembrolizumab en 1 ^{re} ligne de traitement par ligne de traitement et par population	121
Tableau 59. Résumé des analyses de sensibilité dans la population CPS ≥ 1	124
Tableau 60. Résumé des demandes de modification	126
Tableau 61. Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées	128

Figure 1. Structure du modèle	30
Figure 2. Courbes de SG modélisées de l'analyse de référence dans la population CPS $\geq$ 1	39
Figure 3. Courbes de SSP modélisées de l'analyse de référence dans la population CPS $\geq$ 1	40
Figure 4. Courbes de SG modélisées de l'analyse en sous-population score CPS 1 à 19	40
Figure 5. Courbes de SSP modélisées de l'analyse en sous-population score CPS 1 à 19	41
Figure 6. Courbes de SG modélisées de l'analyse en sous-population CPS $\geq$ 20	41
Figure 7. Courbes de SSP modélisées de l'analyse en sous-population CPS $\geq$ 20	42
Figure 8. Courbes de durée de traitement analyse de référence CPS $\geq$ 1	46
Figure 9. Courbes de durée de traitement analyse en sous-population CPS 1 à 19	47
Figure 10. Courbes de durée de traitement analyse en sous-population CPS $\geq$ 20	47
Figure 11. Survie globale des patients modélisés dans le bras EXTREME de l'analyse de référence et des patients diagnostiqués au stade métastatique identifiés dans l'étude EPICORL	56
Figure 12. Survie globale à 5 ans dans l'essai EXTREME (essai Vermorken 2014)	57
Figure 13. Evolution du RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS $\geq$ 1	69
Figure 14. Evolution du RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS $\geq$ 1	70
Figure 15. Evolution du RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS 1 à 19	70
Figure 16. Evolution du RDCR de pembrolizumab en association versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS $\geq$ 20	71
Figure 17. Evolution du RDCR de pembrolizumab en monothérapie versus EXTREME en fonction du prix de pembrolizumab chez les CPS $\geq$ 20	72
Figure 18. Diagramme de tornado pembro asso vs EXTREME	73
Figure 19. Diagramme de tornado pembro asso vs EXTREME	75
Figure 20. Diagramme de tornado pembro asso vs EXTREME	77
Figure 21. Diagramme de tornado pembro mono vs EXTREME	78
Figure 22. Plan coût efficacité population CPS $\geq$ 1	80
Figure 23. Courbe d'acceptabilité pembrolizumab vs EXTREME selon le régime de pembrolizumab (association ou monothérapie) population CPS $\geq$ 1	81
Figure 24. Plan coût efficacité population CPS $\geq$ 20	82
Figure 25. Courbes d'acceptabilité pembrolizumab vs EXTREME selon le régime de pembrolizumab population CPS 1 à 19	83
Figure 26. Plan coût efficacité population CPS $\geq$ 20	84
Figure 27. Courbes d'acceptabilité pembrolizumab vs EXTREME selon le régime de pembrolizumab population CPS $\geq$ 20	85
Figure 28. Réseau de la MAR	86
Figure 29. Diagramme de tornado analyse tous comparateurs population CPS $\geq$ 1_Pembrolizumab asso vs pembrolizumab monothérapie	90
Figure 30. Courbe d'acceptabilité multi-option pour l'analyse tous comparateurs chez les patients CPS $\geq$ 1	91
Figure 31. Courbe d'acceptabilité multi-option pour l'analyse tous comparateurs population CPS 1 à 19	92
Figure 32. Diagramme de tornado analyse tous comparateurs population CPS $\geq$ 1_Pembrolizumab asso vs pembrolizumab monothérapie	93
Figure 33. Courbe d'acceptabilité multi-option pour l'analyse tous comparateurs chez les patients CPS $\geq$ 20	94
Figure 35. Population cible de pembrolizumab en 1 ^{re} ligne d'un CETEC métastatique ou récidivant	103

Figure 36. Méthode d'estimation de l'impact budgétaire de Pembrolizumab	106
Figure 37. Répartition des coûts de 1 ^{re} et 2 ^e ligne, selon les deux scénarios « avec » et « sans » pembrolizumab en 1 ^{re} ligne de traitement	118
Figure 38. Coûts totaux cumulés à 1, 2 et 3 ans (monde avec et sans pembrolizumab) chez l'ensemble des patients (CPS ≥ 1) pour la 1 ^{re} et 2 ^e lignes.....	118
Figure 39. Impact budgétaire à 3 ans, par poste de coût et global, de l'arrivée de pembrolizumab en association à la chimiothérapie sur la première et la deuxième ligne, chez les patients $1 \leq \text{CPS} < 20$	119
Figure 40. Impact budgétaire à 3 ans, par poste de coût et global, de l'arrivée de pembrolizumab en monothérapie et en association sur la première et la deuxième ligne, chez les patients CPS ≥ 20	120
Figure 41. Impact budgétaire à 3 ans, par poste de coût et global, de l'arrivée de pembrolizumab sur la 1 ^{re} et la 2 ^e ligne, chez l'ensemble des patients (CPS ≥ 1).....	121
Figure 42. Schéma explicatif des trois principaux mécanismes contribuant à l'impact budgétaire de pembrolizumab	122
Figure 43. Impact budgétaire en fonction du prix de pembrolizumab	123

Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques de la HAS :

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

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 6 février 2020) ;
- Rapport technique « Analyse de l'efficacité de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résecable » (version 11 mai 2020) ;
Version électronique du modèle économique au format Excel (version 11 mai 2020)
- Rapport technique « Analyse d'Impact Budgétaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résecable » (version actualisée du 11 mai 2020) ;
Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 11 mai 2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 11 mai 2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Bibliographie

- Haute Autorité de santé. «Avis de la Commission de la Transparence OPDIVO.» 2018.
- al., Maurier M. et. «The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update.» *Allergy* 73 (2018): 1575-1596.
- Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, et al. « A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.» *Ann Oncol.* , 2017: 28(11):2820-6.
- Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA,. «Eastern Cooperative Oncology G. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.» *J Clin Oncol.* , 2005: 23(34):8646-54.
- Fayette J, Wirth L, Oprean C, Udrea A, Jimeno A, Rischin D, Nutting C, Harari PM, Csoszi T, Cernea D, O'Brien P. « Randomized phase II study of duligotuzumab (MEHD7945A) vs. cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck (MEHGAN Study). .» *Frontiers in oncology*, 2016: 31 ; 6: 232.
- Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. « Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. .» *N Engl J Med*, 2016: 375(19):1856-67.

- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Trizio P, et al. « Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.» *J Clin Oncol.* 1992;10(8):1245-51., 1992: 10(8):1245-51.
- Friesland S TG, Kristensen C, Herlestam Calero Moren M, Haugen H, Soderstrom K, Specht L. «Randomised Phase II Study With Cetuximab In Combination With 5-FU And Cisplatin Or Carboplatine VS Cetuximab In Combination With Paclitaxel And Carboplatine For Treatment of Patients With Relapsed Or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head And Nec.» *Journal of Clinical Oncology.*, 2018: 36(15S).
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. « Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group.» *J Clin Oncol.* , 2005: 23(15):3562-7.
- Guigay J FJ, Mesia R, Lafond C, Saada-Bouazid E, Geoffrois L, Martin L, Cupissol D, Capitain O, Castanie H, Vansteene D, Schafhausen P, Dubos Arvis C, Even C, Sire C, Delhommeau M, Michel C, Bourhis J, Keilholz U, Auperin A. «TPExTreme randomized trial: TPEx versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma .» *Journal of Clinical Oncology.* , 2019: 37(S15).
- Hong WK, Schaefer S, Issell B, Cummings C, Luedke D, Bromer R, et al. « A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.» *Cancer*, 1983: 52(2):206-10.
- IGAS. «Revue de dépenses relatives aux transports sanitaires.» 2016.
- Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. « A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.» *J Clin Oncol*, 1992: 10(2):257-63.
- Janot F, de Raucourt D, Benhamou E and al. «Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.» *J Clin Oncol*, 2008: 26:5518-5523.
- Lafuma A, Cotte FE, Le Tourneau C, Emery C, Gaudin AF, Torreton E, et al. « Economic burden of chemotherapy-treated recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in France: real-world data from the permanent sample of national health insurance beneficiaries .» *J Med Econ.* , 2019: 22(7):698-705.
- Maghami E, Koyfman SA, Weiss J. «Personalizing Postoperative Treatment of Head and Neck Cancers.» *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* , 2018: 23;38:515-522.doi: 10.1200/EDBK_201087.
- Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, Irigoyen A, Hitt R, Gil-Arnaiz I, Lambea J, Lecumberri MJ, Cruz JJ. «Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metALT/AST disorderatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. .» *British journal of cancer.* 2, 2010: 102(12):1687.
- Merck. «Clinical study report for the KEYNOTE-048 trial.» 2019.
- Peron J, Polivka V, Chabaud S, Poupart M, Ceruse P, Ramade A, et al. «An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents.» *BMC Cancer.*, 2014: 14 : 504.
- Santé Publique France, Francim, HCL, INCA,. «Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.» 2019.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al. « State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. .» *Value Health.* , 2012: 15(6):812-20.
- Sosa AE, Grau JJ, Feliz L, Pereira V, Alcaraz D, Munoz-Garcia C, et al. « Outcome of patients treated with palliative weekly paclitaxel plus cetuximab in recurrent head and neck cancer after failure of platinum-based therapy. .» *Eur Arch Otorhinolaryngol.* , 2014: 271(2):373-8.
- Soulieres D, Faivre S, Mesia R, et al. «Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metALT/AST disorderatic squamous cell carcinoma of the head and

neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.» *The Lancet Oncology* , 2017: 18(3) : 323-335.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. « Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. .» *N Engl J Med.* , 2008: 359(11):1116-27.

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155654-6