HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

KEYTRUDA (pembrolizumab)

En association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS $\geq$ 1).

Validé par la CEESP le 11 octobre 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	23
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	25
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	29
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	31
4.1. Choix structurants	31
4.1.1. Comparateurs	31
4.1.2. Synthèse des choix structurants	31
4.2. Modélisation	32
4.2.1. Population simulée	32
4.2.2. Structure du modèle	34
4.2.3. Estimation des probabilités de transition	34
4.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	40
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	45
4.3.1. Sources de données	45
4.3.2. Méthode d'estimation	46
4.4. Mesure et valorisation des coûts	47
4.4.1. Coûts pris en compte	47
4.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	47
4.5. Validation	51
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	53
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	53
5.2. Méthode et hypothèses	54
5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	56
5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	56

5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	58
Table des illustrations et des tableaux	69
Références bibliographiques	72
Abréviations et acronymes	73

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

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

La demande de remboursement concerne le pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS $\geq$ 1). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 25/04/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 753 patientes par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2 647,04 € PPTTC pour un flacon de 100 mg (J.O. du 21/11/2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II dans la stratégie de prise en charge) ;
- un RDCR de 168 076 €/QALY *versus* chimiothérapie $\pm$ bévacizumab au prix de 5 294,08 € par dose de 200 mg retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de 5 294,08 € par dose de 200 mg retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de pembrolizumab pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation suivant l'introduction de cette nouvelle indication. Dans l'indication évaluée le chiffre d'affaires prévisionnels est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant notamment le mélanome de stade IIB/C à haut risque et le cancer du poumon non à petites cellules en adjuvant.

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

Dans le cadre de ce dossier, les contributions des associations françaises « Association Patients en Réseau » et « IMAGYN » ont été transmises à la HAS. Ces contributions se fondent sur des témoignages de femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, et mettent en avant le besoin médical dans cette indication. Selon ces contributions, les patientes estiment que « le pembrolizumab associé à la chimiothérapie pourrait être considéré comme le nouveau standard étant donné les résultats d'efficacité, mais aussi de qualité de vie des patientes qui en bénéficient ». Toutefois, une des contributions souligne certains effets indésirables d'ordre auto-immuns à surveiller.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

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

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de 2 647,04 € TTC pour un flacon de 100 mg de pembrolizumab sur un horizon temporel de 7 ans et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience de pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab *versus* la chimiothérapie ± bévacicumab abouti à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés de 111 341 €. Le coût total du groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab (161 015 €) est à 62% lié au coût d'acquisition du pembrolizumab (100 244 €) et à 15% lié au coût d'acquisition du bévacicumab (22 770 €) ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,83 années de vie gagnées (AVG) et de 0,66 années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- un RDCR de 134 390 €/AVG et de 168 076 €/QALY.

La disposition à payer pour laquelle la probabilité que pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80% est de 222 500€/QALY.

Les analyses de sensibilité en scénario révèlent que :

- l'analyse qui considère un effet traitement nul après 24 mois, soit à l'arrêt du traitement par pembrolizumab dans l'essai KEYNOTE-826, est le scénario qui fait le plus augmenter le RDCR (+35%). Toutefois il s'agit d'un scénario extrême peu plausible cliniquement ;
- l'analyse qui n'intègre pas de durée de traitement maximale mais qui simule la poursuite des traitements jusqu'à la progression de la maladie, conformément au RCP du pembrolizumab, fait augmenter le RDCR de 18%. Toutefois, ce scénario simule une augmentation des coûts de traitement sans modélisation du bénéfice clinique supplémentaire associé ;
- lorsque le prix revendiqué de pembrolizumab baisse de 25% et de 50%, le RDCR baisse respectivement de 23% et de 45%.

Considérant d'une part le contexte spécifique de cette indication avec un traitement associé ou non au bévacicumab dont l'administration est laissée à la discrétion du médecin, en lien avec son profil de tolérance et considérant d'autre part l'inscription récente du bévacicumab et ses biosimilaires sur la liste des spécialités remboursables en sus des hospitalisations – au JO du 22/07/2022, deux analyses en sous-groupes ont été réalisées selon l'utilisation ou non de bévacicumab. Ces analyses se fondent

sur des données d'efficacité et de tolérance spécifiques aux sous-groupes de l'essai KEYNOTE-826, et ne peuvent être considérées qu'à titre complémentaire en raison du caractère exploratoire des analyses en sous-groupes :

- Prise en compte du bévacicumab : le RDCR de pembrolizumab + chimiothérapie + bévacicumab *versus* bévacicumab + chimiothérapie s'établit à 158 738 €/QALY (soit -5,6% par rapport à l'analyse de référence) ;
- Non prise en compte du bévacicumab (patientes ne pouvant recevoir de bévacicumab, en lien avec son profil de tolérance) : le RDCR de l'association pembrolizumab + chimiothérapie *versus* la chimiothérapie seule s'établit à 214 450 €/QALY (soit +27,6% par rapport à l'analyse de référence).

La proportion d'utilisation de bévacicumab différente entre l'essai clinique (63% d'utilisation) et la pratique clinique courante (34% d'utilisation) questionne sur la comparabilité des traitements évalués dans l'essai KEYNOTE-826 à la pratique courante et l'impact de cette différence sur le RDCR. Les résultats des analyses en sous-groupes selon l'utilisation ou non du bévacicumab, bien qu'exploratoires, suggèrent que plus la proportion d'utilisation du bévacicumab est importante et plus le RDCR diminue.

Enfin, il est rappelé qu'il existe une incertitude sur la transposabilité de ces résultats en pratique clinique courante dont l'impact sur l'efficacité est non quantifiable. En effet, la population simulée est en meilleure état de santé (critère d'inclusion dans l'essai ECOG 0 et 1) que la population observée en pratique clinique courante (22% de score ECOG ≥ 2), ce qui ne permet pas de garantir la transposabilité des résultats obtenus à une population dans un état de santé plus dégradé. L'incertitude n'est pas quantifiable.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 2 647,04 € TTC pour un flacon de 100 mg de pembrolizumab, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacicumab chez les patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS ≥ 1) s'élève à [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour une population rejointe estimée [REDACTED] patientes (soit [REDACTED] % de la population totale).

Le coût total de prise en charge de ces patientes est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacicumab *versus* [REDACTED] d'euros dans le scénario avec pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacicumab. Ceci implique une augmentation de 285% du budget de l'assurance maladie dans cette indication.

Le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de l'association pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacicumab. Il s'élève à [REDACTED] d'euros (soit 94% de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres utilisés pour estimer la population cible sont les paramètres qui affectent le plus l'impact budgétaire, toutefois l'impact reste limité, avec une variation de $\pm 5,6\%$.

La variation de la population cible de $\pm 10\%$ fait varier l'impact budgétaire cumulé à 3 ans dans les mêmes proportions.

Au même titre que l'analyse d'efficience, les résultats des analyses de sensibilité mettent en évidence l'impact important du prix du pembrolizumab et de la durée de traitement sur le montant de l'impact budgétaire :

- une diminution du prix de pembrolizumab de -50% et de -25% réduit l'impact budgétaire à 3 ans de [REDACTED] d'euros (-46,73%) et de [REDACTED] d'euros (-23,37%) ;
- lorsque le pembrolizumab et le bévacicumab sont poursuivis jusqu'à progression, l'impact budgétaire s'établit à [REDACTED] d'euros (+13,9%).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué pour pembrolizumab de 2 647,04 € TTC pour un flacon de 100 mg, l'analyse de l'efficience de pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab dans l'indication évaluée aboutit à un RDCR de 168 076 €/QALY *versus* la chimiothérapie ± bévacicumab sur un horizon temporel de 7 ans.
- Plusieurs données et hypothèses introduites dans le modèle génèrent une incertitude, pouvant potentiellement se traduire par une sous-estimation du RDCR :
- Ce ratio estimé sur l'ensemble de l'indication regroupe deux situations relativement différentes, tant en termes de résultats de santé, qu'en termes de coûts, selon que le traitement est administré avec ou sans le bévacicumab. Dans l'essai, 63% des patientes ont reçu du bévacicumab, alors que cette proportion s'établit à 34% en pratique courante française. Les résultats des analyses en sous-groupes avec ou sans l'utilisation du bévacicumab suggèrent que le RDCR en pratique courante française pourrait être plus élevé que l'estimation proposée dans ce dossier.
- L'hypothèse de maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel, non corroborée à ce jour dans le cancer du col de l'utérus, est source d'incertitude et semble avoir un impact important sur le RDCR. Cette incertitude est toutefois circonscrite par le choix d'un horizon temporel fixé à 7 ans.
- À cela s'ajoute d'autres éléments susceptibles de limiter la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation. En effet, les résultats sont conditionnés :
- À la proportion de patientes ayant un score ECOG ≥ 2 qui seront traitées en pratique courante. En effet, la population simulée n'intégrait aucune patiente de score ECOG ≥ 2 (critère d'exclusion de l'essai pivot KEYNOTE-826). Par conséquent, l'efficience est estimée sur une population en meilleur état de santé que celle qui est observée en pratique courante (22% de score ECOG ≥ 2), ce qui ne permet donc pas de garantir la transposabilité des résultats à une population dans un état de santé plus dégradé.
- À la durée de traitement par pembrolizumab qui sera observée en pratique courante. En cohérence avec le protocole de l'essai KEYNOTE-826, une durée maximale de traitement de 2 ans a été considérée pour le pembrolizumab dans le modèle, sans que cela ne soit rapporté dans son RCP. En effet, ce dernier préconise une durée de traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.
- La mise à disposition de pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab dans cette nouvelle indication pourrait engendrer un surcoût de [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patientes, soit une hausse de 285% du budget de l'assurance maladie par rapport à la chimiothérapie ± bévacicumab.

- Au même titre que l'analyse de l'efficacité, l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé si les patientes venaient à recevoir en pratique courante le pembrolizumab sans durée maximale de traitement, conformément à son RCP.

1.1.5. Données complémentaires

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

- la durée de traitement de pembrolizumab ;
- l'efficacité et la tolérance du traitement observée à moyen terme en particulier chez les patientes ayant un score ECOG ≥ 2 .

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants
Proportion modélisée concernant l'utilisation du bévacizumab issue de l'essai clinique (63%) différente de celle observée dans l'étude d'utilisation française (34%), engendrant un défaut de comparabilité et laissant présager d'une sous-estimation du RDCR.	+
Modélisation
Population simulée peu représentative de la population qui sera traitée en pratique courante au niveau de l'âge et du score ECOG : en pratique courante les patientes semblent être plus âgées et dans un état de santé plus dégradé (environ 22% ECOG ≥ 2).	-
Durée de traitement maximal de 2 ans modélisée pour le pembrolizumab alors que le RCP mentionne une durée de traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'analyse de sensibilité qui simule la poursuite des traitements jusqu'à progression de la maladie montre un impact important sur le RDCR (+18%).	+
Hypothèse de maintien de l'effet du traitement de pembrolizumab sur tout l'horizon temporel non corroborée dans le cancer du col de l'utérus et partiellement explorée en analyse de sensibilité. Cette incertitude est toutefois circonscrite par le choix d'un horizon temporel fixé à 7 ans.	-
Prise en compte du temps depuis l'entrée du modèle pour estimer certaines probabilités de transition non suffisamment documentée, ne permettant pas d'apprécier la méthode utilisée (i.e. états tunnels)	-
Résultats et analyses de sensibilité
Absence d'intégration de la durée de traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste malgré la disponibilité des statistiques descriptives le permettant.	+

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Durée de traitement maximal de 2 ans modélisée pour le pembrolizumab alors que le RCP mentionne une durée de traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, conduisant à une probable sous-estimation du montant de l'impact budgétaire	+

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	KEYTRUDA (pembrolizumab), 200 mg toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse
Laboratoire	MSD
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 25/04/2022 KEYTRUDA en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS $\geq$ 1).
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM KEYTRUDA en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS $\geq$ 1).
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II dans la stratégie de prise en charge
Statut particulier	-
AAC	Autorisation d'accès précoce depuis le 07/09/2022 Indication : pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS $\geq$ 1).
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 200 mg : 5 294,08 € TTC Coût de traitement annuel : 92 079 € TTC
Population cible	Population cible : 753 patientes par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 74 286 € par an
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ████████ d'euros sur 3 ans
CA annuel	CA dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 2 ans) CA toutes indications confondues : ████████ d'euros par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 2 431 € par flacon Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : en cours

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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif de KEYTRUDA est le pembrolizumab. Il s'agit d'une immunothérapie spécifique conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs.</p> <p>Au niveau immunitaire, la liaison entre le récepteur PD-1 des lymphocytes T activés et les ligands PD-L1 et PD-L2 exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et pouvant être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, conduit à une inactivation et une apoptose du lymphocyte qui n'exerce plus son activité anti-tumorale lors de la phase effectrice de défense immunitaire.</p>
Pathologie concernée	<p>Le cancer du col de l'utérus correspond au développement d'une tumeur maligne de la muqueuse du col utérin. Ce cancer est attribuable dans près de 100% des cas à une infection persistante par un papillomavirus humain (HPV) à haut-risque oncogène et dans la majorité des cas à une infection par l'HPV 16 ou 18.</p> <p>L'évolution vers un cancer invasif est accélérée par différents facteurs comme la précocité des rapports sexuels, la multiplicité des partenaires sexuels, le tabagisme, le virus VIH ou les traitements immunosuppresseurs.</p> <p>Les tumeurs du col de l'utérus aux stades II et III représentent respectivement 28,2% et 12,1% des cas, et 7,4% des cas sont diagnostiqués au stade IV (IVA et IVB). La population de patientes diagnostiquées avec un cancer du col de l'utérus métastatique d'emblée (IVB) est estimée à 3,5%.</p> <p>Au stade persistant, récidivant ou métastatique, le pronostic est particulièrement sombre avec un taux de survie à 5 ans respectivement de 5% et 15% et une médiane de survie ne dépassant pas 17 mois.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>En cas de cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, le protocole standard de référence en première ligne est le cisplatine associé au paclitaxel ± bévacizumab. Le traitement à base de carboplatine ou de médicaments autres qu'un sel de platine notamment par paclitaxel ou par topotecan, sont considérés comme des options thérapeutiques chez les patientes ne pouvant pas tolérer le cisplatine.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Le pembrolizumab en association à la chimiothérapie ± bévacizumab constitue une nouvelle option dans le traitement de première ligne du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.</p>

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1
Mélanome de stade IIB/C à haut risque	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716)	En cours d'évaluation par l'EMA
Indication 2
CBNPC (Cancer du poumon non à petites cellules) adjuvant	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) KEYNOTE-091	En cours d'évaluation par l'EMA

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif
L'objectif est d'estimer l'efficience de pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS $\geq$ 1).	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement.	Pas de réserve
Choix structurants
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + analyse coût-efficacité (ACE)	Conforme	Pas de réserve
Perspective : système de santé	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : durée déterminée (7 ans) <i>Analyses de sensibilité</i> : 5 ans (RDCR +33,27%), 10 ans (RDCR -22,64%)	L'horizon temporel est recevable au regard : <ul style="list-style-type: none"> – de l'âge moyen des patientes dans l'essai pivot KEYNOTE-826 de 51 ans ; – des résultats de l'essai GOG-0240 évaluant l'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie, dans une population comparable à celle de l'essai KEYNOTE-826, et qui a montré que 18% et 10% des patientes étaient encore en vie à 5 ans respectivement, avec ou sans le bévacizumab ; – des résultats du modèle qui simule 6% de patientes toujours en vie dans le groupe chimiothérapie $\pm$ bévacizumab et 16% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab à la fin de l'horizon temporel. 	Pas de réserve
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -6,80%), 4% (RDCR +5,56%)	Conforme	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Population d'analyse : population de l'indication, soit les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (CCU) persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS ≥ 1).</p> <p>Sous-groupes simulés selon l'ajout du bévacicumab, à titre exploratoire exclusivement (analyse complémentaire). Ces analyses se fondent sur des données d'efficacité et de tolérance spécifiques aux sous-groupes de l'essai KEYNOTE-826.</p> <p><i>Analyse complémentaire :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – le RDCR de pembrolizumab + chimiothérapie + bévacicumab versus bévacicumab + chimiothérapie est 158 738 €/QALY (soit -5,60% par rapport à l'analyse de référence) ; – le RDCR de l'association pembrolizumab + chimiothérapie versus la chimiothérapie seule est de 214 450 €/QALY (soit +27,60% par rapport à l'analyse de référence). 	<p>La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée.</p> <p>L'essai KEYNOTE-826, n'ayant pas la puissance requise pour évaluer de façon robuste l'efficacité de pembrolizumab par sous-groupes en fonction de l'ajout du bévacicumab, les analyses complémentaire conduites afin de calculer les RDCR par sous-groupe ne peuvent être considérées que comme exploratoires et ont une portée uniquement informative.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Options comparées</p> <p>Méthode de sélection sur la base des recommandations cliniques françaises, européennes et internationales, et d'une étude d'utilisation en pratique courante des traitements de 1^e ligne du CCU persistant, récidivant ou métastatique en France qui a été réalisée entre novembre 2021 et janvier 2022 auprès de 59 médecins.</p> <p>Le choix des options comparées repose sur celles de l'essai KEYNOTE-826 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intervention évaluée : pembrolizumab + sel de platine + paclitaxel $\pm$ bévacicumab ; – Comparateurs : sel de platine + paclitaxel $\pm$ bévacicumab. <p>Comparateurs non inclus</p> <p>Exclusion du topotécan disposant d'une AMM dans le CCU mais qui est peu utilisé en pratique compte tenu de son profil de tolérance et de son usage limité à des patientes traitées avec des sels de platine en néoadjuvant / adjuvant puis ayant rechuté précocement. Ces patientes ne correspondent pas aux critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-826.</p>	<p>Les options comparées sont acceptables.</p> <p>Le comparateur de l'essai pivot KEYNOTE-826 prend en compte 90,4% de la prise en charge actuelle (chimiothérapie à base de sels de platine + paclitaxel $\pm$ bévacicumab) selon l'étude d'utilisation en pratique courante française. Les autres protocoles exclus du modèle représentent chacun moins de 2 % des prescriptions.</p> <p>Dans l'essai, 63% patientes ont reçu du bévacicumab : 64,1% (n=175) dans le groupe pembrolizumab, et 62,2% (n=171) dans le groupe contrôle. Toutefois, d'après l'étude d'utilisation en pratique courante française, l'ajout du bévacicumab aux protocoles de chimiothérapies représenterait 34% de la prise en charge actuelle, ce qui a été confirmé par les experts interrogés. Cela conduit à s'interroger sur la comparabilité des traitements évalués dans l'essai KEYNOTE-826 et l'impact associé sur le RDCR.</p> <p>Les résultats des analyses en sous-groupes testant l'impact de l'utilisation ou non du bévacicumab, bien qu'exploratoires, suggèrent que plus la proportion d'utilisation du bévacicumab est importante et plus le RDCR diminue. Ainsi le RDCR en pratique courante pourrait être plus élevé que l'estimation proposée dans ce dossier.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Modélisation</p> <p>Population simulée : patientes incluses dans l'essai de phase III KEYNOTE-826 dont le score CPS ≥ 1 (représentant 88,8% de la population totale de l'essai KEYNOTE-826)</p> <p>Transposabilité de la population simulée à celle de la population de l'indication en France (Tableau 8) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étude de pratique courante française (n=409) : comparaison sur l'âge, le score ECOG, le type histologique, le statut de la maladie à l'inclusion et les traitements antérieurs ; – Patientes françaises CPS ≥ 1 de l'essai KEYNOTE-826 (n=34) : comparaison sur l'âge, le score ECOG, le stade FIGO au diagnostic, le statut de la maladie à l'inclusion, l'utilisation du bévacizumab et les traitements antérieurs ; – Essai GOG-0240 évaluant le bévacizumab (n=452) : comparaison sur l'âge, le score ECOG et le statut de la maladie à l'inclusion. <p><i>Analyses de sensibilité : âge des patientes françaises de l'essai KEYNOTE-826 (RDCR +0,01%)</i></p>	<p>Dans l'ensemble, les caractéristiques des patientes incluses dans l'essai KEYNOTE-826 semblent être transposables à celles de la population française sur : le type histologique (75% de cancer épidermoïde dans l'essai versus 72% en pratique courante), le statut de la maladie (81% de formes métastatiques dans l'essai versus 82% en pratique courante) et sur les traitements antérieurs administrés.</p> <p>Toutefois la population simulée est globalement plus jeune (51 ans dans l'essai versus 58 ans en pratique courante) et en meilleur état de santé que les patientes qui recevront le pembrolizumab en vie réelle. En effet, comme c'est couramment le cas dans les études en cancérologie, les critères d'inclusion de l'essai KEYNOTE-826 sélectionnent une population avec de bonne performance (100% de score ECOG 0 ou 1), alors qu'en pratique courante la part de patientes atteintes de CCU avec un score ECOG ≥ 2 est d'environ 22% en France. Ainsi la transposabilité du résultat à des patientes ayant un état de santé plus dégradé n'est pas garantie. L'impact sur le RDCR n'est pas quantifiable.</p> <p>Faute de données disponibles, aucune information n'a été apportée sur le statut tabagique ou sur d'autres facteurs de risques du CCU.</p>	Mineure
<p>Modèle :</p> <p>Semi-markovien non homogène à 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie sans progression (SSP) ; – Survie post-progression (SPP) ; – Décès. 	<p>L'industriel a privilégié un modèle d'état-transition par rapport à un modèle de survie partitionnée (AUC), compte tenu de l'immaturité de la survie globale (médiane de survie non atteinte). Cette insuffisance peut en effet engendrer certaines incohérences dans la modélisation des fonctions de survie avec un AUC, tel qu'un croisement des courbes de SSP et de survie globale (SG), tel que montré dans ce dossier (voir l'analyse complémentaire retenant un modèle de survie partitionnée).</p> <p>Selon l'industriel, un modèle états-transitions est plus approprié, car il permettrait de prendre en compte le temps passé dans les différents états de santé et donc une utilisation plus complète et plus explicite des données relatives aux paramètres pronostiques intermédiaires (la progression) pour éclairer les extrapolations de la mortalité et</p>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>SSP</p> <p>PPS</p> <p>TTP</p> <p>1 - (SSP + TTP)</p> <p>1 - PPS</p> <p>Décès</p> <p>Pré-progression</p> <p>Post-progression</p> <p>Analyse de sensibilité : modèle de survie partitionnée (RDCR = 193 482 €/QALY soit +15,12% par rapport à l'analyse de référence)</p>	<p>donc ne pas utiliser directement les données de survie globale de l'essai KEYNOTE-826.</p> <p>La structure et la typologie du modèle utilisées sont donc acceptables au regard de l'histoire naturelle de la maladie, et des données disponibles pour renseigner l'évolution des patientes.</p>
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables (EI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI toutes causes de grade ≥ 3, survenus au cours de l'essai KEYNOTE-826 ; - Impact sur les coûts et les utilités (désutilités) modélisés en une fois au 1^{er} cycle du modèle. <p>Durée de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données de Kaplan-Meier du Time on Treatment (ToT) issues de l'essai KEYNOTE-826 <ul style="list-style-type: none"> • pour l'association pembroliz umab + chimiothérapie +/- bévacicumab : 13,32 mois pour pembrolizumab, 4,05 mois pour paclitaxel, 4,03 mois pour cisplatine, 3,92 pour carboplatine et 16,63 mois pour bévacicumab. • pour l'association chimiothérapie +/- bévacicumab : 5,36 mois pour paclitaxel, 4,22 mois pour cisplatine, 4,94 mois pour carboplatine et 13,41 mois pour bévacicumab) <p>Traitement post-progression :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitements observés dans l'essai KEYNOTE-826 ; - Modalisation en termes de coûts uniquement en une fois au 1^e cycle dans l'état post-progression chez 49% des patientes. <p>Analyses de sensibilité : EI liés aux traitements (RDCR +0,46%) ; non prise en compte des EI (RDCR-2,29%) ; distribution des lignes ultérieures informées par l'étude d'utilisation en pratique courante française (RDCR-0,01%) ; non prise en compte des lignes ultérieures (RDCR+0,47%)</p>	<p>La prise en compte des EI toutes causes en analyse de référence est acceptable, compte tenu du résultat de l'analyse de sensibilité intégrant les EI liés aux traitements (+1%).</p> <p>La prise en compte des durées de traitement et des traitements post-progression est acceptable.</p>
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 7 ans</p>	<p>Les choix relatifs à la gestion de la dimension temporelle sont acceptables.</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Cycles : 1 semaine avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Probabilités de transition : les données de SSP, de TTP (temps jusqu'à progression) et de SPP issues de l'essai KEYNOTE-826 ont été utilisées et extrapolées avec des distributions statistiques ; – Effet traitement : hypothèse du maintien de l'effet traitement émise sur les données de SSP, TTP et de SPP sur tout l'horizon temporel ; – Score d'utilité stable dans le temps ; – Durée de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • pour le pembrolizumab et les chimiothérapies, utilisation des courbes de ToT de l'essai KEYNOTE-826 (sans extrapolation) ; • pour le bévaccizumab, utilisation d'une extrapolation à la courbe de ToT. <p><i>Analyses de sensibilité : perte d'effet traitement après 24 et 26 mois respectivement (RDCR +34,66% et +29,66% respectivement), perte graduelle d'effet traitement à 5 ans (RDCR +0,37%)</i></p>	<p>L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement appliqué sur un horizon temporel de 7 ans est source d'incertitude. L'industriel justifie cette application au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats de l'essai clinique au cours du temps : dans l'essai KEYNOTE-826, l'effet traitement semble démontré jusqu'à 24 mois uniquement ; – de l'analyse des Hazard Ratios (HR) des données de survie de l'essai KEYNOTE-826 au cours du temps : l'évolution des HR montre une tendance à la diminution du HR jusqu'à 24 mois. – des données d'efficacité à 5 ans du pembrolizumab provenant d'essais dans d'autres indications. <p>Les données de l'essai pivot KEYNOTE-826 montrent un maintien de l'effet traitement uniquement à court terme (24 mois). Les arguments soutenant un effet traitement maintenu dans le temps observé dans d'autres indications (telles que cancer bronchique non à petites cellules avancé, et le mélanome avancé) ne permettent pas d'assurer la transposabilité de cette hypothèse au CCU. Les analyses de sensibilité proposées (une perte d'effet traitement à 24 et 26 mois) mettent en évidence l'impact important de cette hypothèse sur les résultats, même si elles constituent des scénarios extrêmes peu plausibles cliniquement. L'analyse proposant une perte graduelle d'effet du traitement après 5 ans est peu informative, puisqu'aucune information relative à la méthode d'application de la perte d'effet graduelle n'est apportée. La présentation d'un scénario testant la diminution graduelle de l'effet après 2 ans, qui correspond à la durée maximale de traitement par pembrolizumab dans l'essai, aurait été intéressant.</p>	Mineure
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données : les probabilités de transition entre les différents états de santé sont estimées à partir de l'essai de phase III KEYNOTE-826, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles.</p> <p>Intégration des données cliniques dans la modélisation</p> <p>Estimation de la survie sans progression (SSP)</p>	<p>Les sources de données mobilisées et la méthode d'estimation des courbes de survie sont acceptables.</p> <p>Les probabilités de transitions de l'état post-progression à décès et celles de rester dans l'état post-progression ne dépendent pas du temps passé depuis l'entrée dans le modèle. Ce dernier élément est requis afin de respecter les propriétés du semi-Markov. L'industriel évoque l'utilisation d'un grand nombre d'états tunnels dans l'état SPP, dont l'intégration n'est toutefois pas documentée dans le dossier.</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, par l'inspection visuelle des courbes de Kaplan Meier (KM), des résidus de Schönefeld, des courbes des risques cumulés et des courbes des logarithmes des risques cumulés, et par le test global des risques proportionnels <ul style="list-style-type: none"> ➔ Rejet de l'hypothèse des risques proportionnels entre les deux bras de traitement • La non-constance du risque observé dans le bras pembrolizumab a conduit à l'utilisation d'un modèle par morceaux. Le test de Chow a été réalisé afin de déterminer les ruptures de tendances. <ul style="list-style-type: none"> ➔ Le point de rupture de tendance à 37 semaines a été retenu. • Sélection d'une distribution statistique pour l'extrapolation basée sur l'ajustement statistique, évaluée par les critères AIC et BIC et la plausibilité clinique. <ul style="list-style-type: none"> ➔ La distribution log-logistique a été retenue. <p>Estimation du temps jusqu'à progression (TTP)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, par l'inspection visuelle des courbes de KM, des résidus de Schönefeld, des courbes des risques cumulés et des courbes des logarithmes des risques cumulés, et par le test global des risques proportionnels <ul style="list-style-type: none"> ➔ Rejet de l'hypothèse des risques proportionnels entre les deux bras de traitement – La non-constance du risque observé dans le bras pembrolizumab a conduit à l'utilisation d'un modèle par morceaux. Le test de Chow a été réalisé afin de déterminer les ruptures de tendances. <ul style="list-style-type: none"> ➔ Le point de rupture de tendance à 37 semaines a été retenu. – Sélection d'une distribution statistique pour l'extrapolation basée sur l'ajustement statistique, évaluée par les critères AIC et BIC et la plausibilité clinique. <ul style="list-style-type: none"> ➔ La distribution log-logistique a été retenue. <p>Estimation de la survie post-progression (SPP)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, par l'inspection visuelle des courbes de KM, des résidus de Schönefeld, des courbes des risques cumulés et des courbes des logarithmes des risques cumulés, et par le test global des risques proportionnels <ul style="list-style-type: none"> ➔ Rejet de l'hypothèse des risques proportionnels entre les deux bras de traitement ➔ Utilisation d'un modèle en un seul morceau (one-piece) – Sélection d'une distribution statistique pour l'extrapolation basée sur l'ajustement statistique, évaluée par les critères AIC et BIC et la plausibilité clinique. 	<p>La prise en compte du temps depuis l'entrée du modèle pour l'estimation des probabilités de transition de l'état SPP à décès et celles de rester dans l'état SPP n'est pas suffisamment documentée, ne permettant pas au service d'en apprécier la méthode utilisée (i.e états tunnels).</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>→ La distribution log-normale a été retenue.</p> <p>Résumé de l'intégration des données cliniques dans le modèle</p> <table> <tr> <th></th><th>TTP</th><th>SSP</th><th>SPP</th></tr> <tr> <td>Hypothèse des risques proportionnels</td><td>Non vérifiée Modèle indépendant</td><td>Non vérifiée Modèle indépendant</td><td>Non vérifiée Modèle indépendant</td></tr> <tr> <td>Méthode d'extrapolation (en morceaux/one-piece)</td><td>En morceaux à partir de 37 semaines</td><td>En morceaux à partir de 37 semaines</td><td>One-piece dès t0</td></tr> <tr> <td>Distribution paramétrique</td><td>Log-logistique</td><td>Log-logistique</td><td>Log-normale</td></tr> </table> <p>Analyses de sensibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> TTP : modèle par morceaux (37^e semaine) et distribution log-normale (RDCR -0,23%), modèle par morceaux (46^e semaine) et distribution log-normale (RDCR -19,89%), extrapolation différentielle entre les deux traitements (RDCR -16,37%) SPP : distribution gamma-généralisée (RDCR -8,11%), SPP des deux bras combinés RDCR (+3,15%) 	TTP	SSP	SPP	Hypothèse des risques proportionnels	Non vérifiée Modèle indépendant	Non vérifiée Modèle indépendant	Non vérifiée Modèle indépendant	Méthode d'extrapolation (en morceaux/one-piece)	En morceaux à partir de 37 semaines	En morceaux à partir de 37 semaines	One-piece dès t0	Distribution paramétrique	Log-logistique	Log-logistique	Log-normale
TTP	SSP	SPP
Hypothèse des risques proportionnels	Non vérifiée Modèle indépendant	Non vérifiée Modèle indépendant	Non vérifiée Modèle indépendant
Méthode d'extrapolation (en morceaux/one-piece)	En morceaux à partir de 37 semaines	En morceaux à partir de 37 semaines	One-piece dès t0
Distribution paramétrique	Log-logistique	Log-logistique	Log-normale
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> Seuil d'incidence $\geq 2\%$. La récurrence des EI a été prise en compte. La liste des EI et leurs fréquences sont présentées dans le complément C (Tableau 17 et Tableau 18). <p>Durée de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab et les chimiothérapies : KM de la ToT sans extrapolation en considérant les règles d'arrêt rapportées au protocole de l'essai clinique KEYNOTE-826 soit : 2 ans (35 cycles) pour le pembrolizumab (Figure 9) et 6 cycles pour les chimiothérapies (Figure 10 et Figure 11). Bévacizumab : KM de la ToT extrapolée dans les 2 groupes avec une fonction exponentielle conformément à son RCP et le protocole de l'essai KEYNOTE-826, dans lesquels le traitement 	<p>Le seuil à 2% est acceptable et permet de capturer la majorité des événements (N=33, représentant 67% des événements de grade ≥ 3) tout en réalisant un choix conservateur : pourcentage d'EI modélisés pour le bras pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab plus important que le bras placebo + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab, 68% et 66% respectivement.</p> <p>L'efficacité de pembrolizumab modélisée dans l'analyse d'efficacité est basée sur une durée de traitement d'environ 2 ans (35 cycles) conformément au protocole de l'essai KEYNOTE-826. Dans la mesure où le RCP de pembrolizumab dans le CCU ne précise pas de durée maximale de traitement et recommande la poursuite du traitement jusqu'à</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>est poursuivi jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable (Figure 12 et Figure 13).</p> <p>Traitements post-progression :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intégration des traitements en 2^e ligne et plus ; – Répartition des traitements repondérée pour ne conserver que les six traitements les plus fréquents sur les 42 traitements reçus en lignes ultérieures dans l'essai (Tableau 20) ; – Durée de traitements post-progression toutes lignes confondues de 126 jours (Tableau 21). <p><i>Analyse de sensibilité : non prise en compte de la récurrence des EI (RDCR -0,95%) ; non prise en compte de la règle d'arrêt de traitement pour le pembrolizumab et les chimiothérapies (RDCR+3,09%) ; pembrolizumab et bévazicumab poursuivis jusqu'à progression sans règles d'arrêts (RDCR +17,49%) ; toutes les stratégies poursuivies jusqu'à progression (RDCR+17,49%) ; prise en compte de la 2^{de} ligne ultérieures uniquement dont les données sont issues de l'essai KEYNOTE-826 (RDCR-0,09%)</i></p>	<p>progression ou toxicité inacceptable, il réside une incertitude quant à la proportion de patientes qui poursuivront leur traitement après 2 ans en pratique courante. Cette incertitude a été partiellement explorée au sein de 2 analyses de sensibilité testant une durée de traitement sans règle d'arrêt ou poursuivis jusqu'à progression, les résultats de ces 2 analyses montrent une augmentation du RDCR respectivement de 3% et 18%. Il faut souligner que la 2^{de} analyse implique une augmentation des coûts de traitement sans modélisation du bénéfice clinique supplémentaire associé.</p>
Validation
<p>Validation technique : vérification des valeurs d'entrée par rapport aux documents sources, vérification du caractère plausible des résultats, exécution de toutes les analyses de sensibilité et vérification de l'alignement des résultats sur les conclusions principales.</p> <p>Validation interne : comparaison des données cliniques observées dans l'essai (SSP, SPP, SG et TTP) aux sorties du modèle à différents moments dans le temps et jusqu'à 36 mois.</p> <p>Validation externe : les résultats du modèle pour le bras comparateur ont été comparés avec les résultats de l'essai clinique GOG-0240, évaluant l'efficacité et la tolérance de bévazicumab en association au cisplatine et au paclitaxel ou au topotécan et au paclitaxel. Une pondération par le pourcentage d'utilisation de bévazicumab dans l'essai KEYNOTE-826 a été réalisée pour tenter de reconstituer des données de survie comparable au bras comparateur de l'essai KEYNOTE-826.</p> <p>Validation croisée : comparaison avec l'analyse d'efficience du bévazicumab (HAS, 2016).</p>	<p>Les exercices de validation sont documentés.</p> <p>La portée de l'exercice de validation externe aux données de l'essai GOG-0240 est limitée du fait des différences de population sur le score PD-L1 (population simulée avec un score CPS $\geq 1\%$).</p>	<p>Pas de réserve</p>
Estimation de l'utilité
<p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Recueil de données de qualité de vie au cours de l'essai KEYNOTE-826 à partir du questionnaire EQ-5D-5L. Valorisation fondée sur la matrice de pondération française (Andrade et al. 2020) ; 	<p>La méthode utilisée pour estimer les scores d'utilité associés aux états du modèle est conforme aux recommandations.</p> <p>Concernant l'intégration d'une désutilité liée aux EI, la méthode ne correspond pas à la méthodologie communément utilisée, qui consiste à</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none">Désutilités liées au EI issues de l'essai KEYNOTE-826. <p>Méthode d'estimation des scores d'utilité</p> <ul style="list-style-type: none">Un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) a été utilisé pour prendre en compte la non-in-dépendance des mesures chez un même individu ;Intégration d'un score d'utilité par état de santé (SSP et SPP) et indépendamment du traite-ment reçu ;Une désutilité moyenne a été appliquée, correspondant à la différence entre l'utilité moyenne des patientes sans EI et l'utilité moyenne des patientes avec EI, issue du MMMR. Dans le mo-dèle, ce décrement a été pondéré par la durée de chaque EI et le taux d'incidence observé dans l'essai KEYNOTE-826.	<p>identifier une désutilité pour chaque EI. En effet la collecte des ques-tionnaires de qualité de vie n'ayant pas été réalisée spécifiquement au moment de la survenue de l'EI, l'essai KEYNOTE-826 ne permettait pas d'estimer la désutilité associée spécifiquement à un EI de grade 3-4. De plus, cette méthode d'intégration des désutilités n'est pas ho-mogène avec celle réalisée pour les coûts de gestion des EI qui ont été valorisés pour chaque EI. L'impact d'une mésestimation de la dé-sutilité associées aux EI est toutefois attendu marginal au regard des résultats de l'analyse de sensibilité intégrant des désutilités spéci-fiques à chaque EI issues de la littérature (RDCR -0,4%).</p>
Paramètres	Pembrolizumab + chi-miothérapie ± béva-cizumab (N = 256)	Chimiothérapie ± bé-vacizumab (N = 264)
Pré-progression (sans toxicité)	0,8683
Post-progression (sans toxicité)	0,8059
Occurrence d'EI de grade ≥ 3	-0,0299
<p>Analyses de sensibilité : utilités issues d'un MMMR incluant le temps jusqu'au décès (RDCR - 3,89%) ; ajustement des données d'utilité à l'âge des patientes (RDCR +0,91%) ; désutilités infor-mées par les données de la littérature (RDCR -0,36%).</p>

Estimation des coûts

<p>Les coûts sont exprimés en € 2022.</p> <p>La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts, et le détail des différents postes sont présentés dans le complément C.</p>	<p>La mesure et la valorisation des coûts sont dans l'ensemble acceptables.</p> <p>Aucune perte de reliquat n'a été prise en compte pour le bévaccizumab. Cela a été justifié par l'industriel par le nombre d'indications de bévaccizumab en France.</p> <p>Concernant l'intégration du coût de transport, son ajout uniquement lors de la réalisation des actes techniques et non pour les consultations ou les actes biologiques n'a pas été discutée par l'industriel. Toutefois, compte tenu de la faible part du coût de transport par rapport à l'ensemble des coûts, l'impact est jugé négligeable.</p>	Pas de réserve
--	--	--	---	----------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Ressource	Coût unitaire Coût cycle	Sources
Coût d'acquisition
Pembrolizumab	Coût unitaire PPTTC : 2 647,04 €/ flacon de 100 mg	Volume : 200 mg toutes les trois se- maines
Coût par administration : 4 822,91 €	Valorisation : BdM_IT
Bévacizumab	Coût unitaire PPTTC : 620,40 €/flacon de 400 mg	Volume : 971 mg toutes les 3 semaines Valorisation : BdM_IT*
Chimiothérapie	Inclus dans le GHS
Coût d'administration
Ensemble des traite- ments	Coût unitaire : 390,70 € (sans le coût de transport) et 512,67 € (incluant le coût de transport)	Volume : toutes les 3 semaines Valorisation : ENC MCO 2019 GHM 28Z07Z
Coût de transport
Transport aller-retour	Coût unitaire : 121,98 €	Fréquence : pour l'administration des traitements à l'hôpital, la prise en charge des EI, acte technique Valorisation : commission des comptes de la Sécurité sociale d'Octobre 2019
Coûts de suivi
SSP (1 ^{ère} année)	Coût par cycle : 111,20 €	Fréquence : avis experts
SSP (années sui- vantes)	Coût par cycle : 85,20 €	Valorisation : Open Damir 2020 (consultation), CCAM 2022 (actes techniques), TNB 2022 (examens biologiques)
SPP	Coût par cycle : 135,00 €
Évènements indésirables
Pembrolizumab + chi- miothérapie ± béva	Coût par cycle : 124,40 € (in- cluant le coût de transport)	Fréquence : KEYNOTE-826 Valorisation : ECN MCO 2019
Chimiothérapie ± béva	Coût par cycle : 116,07€ (in- cluant le coût de transport)
Coût des traitements 2 ^e ligne et + (acquisition et administration)
Pembrolizumab + chi- miothérapie ± béva	Coût par cycle total : 3 182 €	Volume : KEYNOTE-826 49% des pa- tientes ayant progressé ont reçu un trai- tement ultérieur de 2 ^{ème} ligne et plus
Chimiothérapie ± béva	Coût par cycle total : 3 360 €	Durée de traitement : 127,5 jours pour l'ensemble des lignes Valorisation : ENC MCO 2019 (GHM 28Z07Z)
Fin de vie

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Fin de vie	Coût unitaire : 4 564,53 €	Fréquence : au moment du décès Valorisation : Open Damir (décès en maison de retraite, à domicile ou autre structure) ; ENC MCO ; ENC SSR ; ENC HAD.
* inscription récente sur la liste des spécialités remboursables en sus des hospitalisations du bévacizumab et ses biosimilaires – au JO du 22/07/2022

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe testant l'impact de la variabilité des paramètres

- Variabilité (bornes basses et hautes) des paramètres liés à l'âge des patientes, aux utilités, aux désutilités, aux coûts, aux EI (incidences et durée) et aux traitements post-progression (durée et proportion de patientes).
- Choix des bornes : IC95% des paramètres ou $\pm 20\%$

Analyse de sensibilité déterministe en scénarios

- Analyses déterministes sur la variabilité de variables d'intérêt (horizon temporel et taux d'actualisation), d'hypothèses du modèle (ex. effet traitement, extrapolation), des données d'utilités (ex. modèle différent) et des coûts (ex. durée de traitements ultérieurs et prix).

Analyse probabiliste

- Analyse fondée sur 1000 simulations de Monte Carlo portant sur les caractéristiques des patientes, les utilités, les extrapolations des données de survie, les coûts, les EI.
- Des distributions statistiques sont associées aux différentes catégories de variables (ex. distribution gamma pour les coûts, distribution beta pour les utilités et les incidences des EI). Une matrice de variance-covariance (Cholesky) est utilisée pour les paramètres d'efficacité.

La description des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est acceptable.

Les durées de traitement n'ont pas été intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste malgré la disponibilité des statistiques descriptives le permettant. L'impact sur l'incertitude probabiliste liée à l'absence d'intégration de la durée de traitement devait être discutée par l'industriel et ce d'autant plus que cette variable représente un paramètre important qui affecte la variabilité du RDCR (la durée de traitement jusqu'à progression augmente le RDCR de 18% par rapport à la valeur de référence).

Importante

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Pour un horizon temporel de 7 ans, le RDCR du pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab vs chimiothérapie ± bévacicumab est de 168 076 €/QALY

Stratégies	Coût total (€)	QALYs	Δ	RDCR (€/QALY)
Coûts (€)	QALY
Chimiothérapie ± bévacicumab	49 673	1,68	-	-	-
Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab	161 015	2,35	111 341 €	0,66	168 076 €

Résultats des analyses en sous-groupes exploratoires en fonction de l'intégration du bévacicumab (analyse complémentaire)

Type d'analyse	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse du sous-groupe avec bévacicumab	158 738 €	-5,60%
Analyse du sous-groupe sans bévacicumab	214 450 €	+27,60%

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 222 500 €/QALY

Courbe d'acceptabilité

Plan coût-efficacité

Analyse de l'incertitude : analyse de sensibilité déterministe

Variation du RDCR en fonction du prix de pembrolizumab

Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)
-50%	92 414 €/QALY (-45,02%)
-40%	107 546 €/QALY (-36,01%)
-25%	130 245 €/QALY (-22,51%)

Les principaux facteurs affectant la variabilité du RDCR sont :

- les incidences des EI de chaque bras de traitement ;
- l'utilité de l'état sans-progression.

Diagramme de Tornado

Analyse de sensibilité en scénario

Principales hypothèses sources d'incertitude

S scénarios (analyse de référence : 168 076 €/QALY)	RDCR	Variation par rapport à l'AR
Horizon temporel de 5 ans	223 996 €/QALY	+33,27%
Effet traitement nul après 24 mois	226 324 €/QALY	+34,66%
Effet traitement nul à la fin de la période d'observation (26 mois)	217 926 €/QALY	+29,66%
Pembrolizumab et b évacizumab poursuivis jusqu'à progression	197 473 €/QALY	+17,49%
Tous les traitements poursuivis jusqu'à progression	197 473 €/QALY	+17,49%
Kaplan-Meier de la TTD sans règle d'arrêt de traitement pour pembrolizumab et chimiothérapie	173 273 €/QALY	+3,09%
Courbes de SSP et TTP extrapolées en utilisant un modèle par morceaux à la 46e semaine et une distribution logistique	134 644 €/QALY	-19,89%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif
Évaluer l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab dans le traitement des patientes atteintes d'un CCU persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1	Conforme	Pas de réserve
Choix structurants
Perspective : Assurance maladie obligatoire (AMO)	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 3 ans (2023 à 2025)	Acceptable	Pas de réserve
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité.	Conforme	Pas de réserve
<p>Population cible : 753 patientes par an en 2018.</p> <p>Les détails du calcul et des sources de données sont présentés dans le Complément D.</p> <pre> graph TD A[Cancer du col de l'utérus 2 920 patientes] --> B[Stade I (52,30%) 1 527 patientes] A --> C[Stade II (28,20%) 823 patientes] A --> D[Stade III (12,10%) 353 patientes] A --> E[Stade IVa (3,9%) 114 patientes] A --> F[Stade IVb (3,5%) 102 patientes] B -- "10-15%" --> G[Persistant, récidivant ou métastatique 848 patientes] C -- "25%" --> G D -- "67%" --> G E -- "100%" --> G F -- "100%" --> G G -- "CPS>1 (88,8%) 753 patientes" --> H[] </pre>	<p>L'algorithme pour l'estimation de la population cible est acceptable. La population cible retenue dans l'avis de la Commission de Transparence est estimée à environ 720 patientes par an, tandis que la modélisation intègre une population cible de 738 en année 1, 735 en année 2 et 732 en année 3. Toutefois, cette différence a peu d'influence sur l'impact budgétaire (-3%).</p> <p>L'estimation de la proportion de patientes exprimant un score PD-L1 CPS ≥ 1 provenant de l'essai KEYNOTE-826, doit être considérée comme une hypothèse à confirmer en pratique courante.</p>	Pas de réserve

En utilisant une méthode de régression linéaire simple, l'évolution de l'incidence du CCU au cours du temps a été considérée et justifiée à partir d'une part des données d'incidences de l'INCa et d'autre part à travers la prise en compte des mesures de prévention (vaccination contre le HPV et dépistage du CCU).

La population cible est ainsi estimée à 738 patientes en année 1, 735 patientes en année 2 et 732 patientes en année 3.

Analyse de sensibilité : distribution de patientes avec un PD-L1 CPS ≥ 1 issue d'un autre essai de phase II évaluant le pembrolizumab dans un sous-groupes de patientes atteintes d'un CCU avancé (KEYNOTE-156)

Scénarios comparés

- Scénario « sans » pembrolizumab : sel de platine + paclitaxel $\pm$ bévacizumab.
- Scénario « avec » pembrolizumab :
- sel de platine + paclitaxel $\pm$ bévacizumab
- pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab.

Acceptable

Pas de réserve

Modèle de l'AIB

Dynamique de population : modèle à cohortes incidentes : des cohortes incidentes successives de patientes intègrent le modèle chaque année (par intervalle hebdomadaire) et sont suivies tout au long de la prise en charge.

Structure du modèle : une approche comparative des 2 scénarios présentés ci avant. Chaque scénario comporte une population incidente de même taille qui évolue d'après les extrapolations du modèle semi-markovien développé pour l'analyse d'efficacité auxquels sont appliqués des coûts.

Le schéma du modèle est présenté dans le Complément D.

Le choix d'un modèle à cohortes incidentes est recevable et justifié.

Pas de réserve

Estimations des parts de marché

Parts de marché – Scénario sans pembrolizumab

Comparateurs	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible	738	735	732
Chimiothérapie $\pm$ bévacizumab	100%	100%	100%
Chimiothérapie avec bévacizumab	████	████	████
Chimiothérapie sans bévacizumab	████	████	████

Les hypothèses d'évolution des parts de marché sont acceptables.

Il s'agit de prévisions internes de l'industriel considérant le besoin médical dans la pathologie et les résultats de l'essai KEYNOTE-826. Il a été supposé que la vitesse et les taux de pénétration de ce nouveau protocole soient cohérents avec ceux déjà observés de pembrolizumab dans des indications aux paramètres similaires.

À l'année 1, pembrolizumab représente une part de marché de █████ en analyse de référence. Celle-ci est répartie en deux groupes (avec ou sans bévacizumab) █████ appliqué à █████

Pas de réserve

Sources : distributions des traitements standard à partir de l'étude de marché KANTAR HEALTH recalculés sur une base de 100%. Chimiothérapie : paclitaxel + sel de platine

Parts de marché – Scénario avec pembrolizumab

Comparateurs	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible	738	735	732
Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab
– sans bévacicumab
– avec bévacicumab
Chimiothérapie ± bévacicumab
– sans bévacicumab
– avec bévacicumab
Total	100%	100%	100%

Analyse de sensibilité : hypothèse de pénétration de [] dès la 1^{ère} année ; pénétration progressive sur le marché avec [] des parts de marché en année 1, 2 et 3 ; variation de la part de marché du bévacicumab.

[] de part de marché de pembrolizumab : soit [] de pembrolizumab + chimiothérapie + bévacicumab et [] de pembrolizumab + chimiothérapie.

La spéculation sur une pénétration forte du pembrolizumab dès la 1^{ère} année de son introduction sur le marché reste à confirmer en pratique réelle.

Concernant les parts de marché, en considérant une hypothèse de pénétration rapide de l'association pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab sur le marché de [] dès la première année, l'impact budgétaire cumulé à 3 ans augmente de 5,29% ([] d'€). Avec une pénétration plus progressive [] en année 1, [] en année 2 et [] en année 3, l'impact budgétaire total sur 3 ans diminue de 9,7% ([]). Le scénario faisant varier les proportions de patientes sous bévacicumab (hypothèses de l'industriel décrites dans le Complément D) génère un impact budgétaire de [] (-4,9%).

Données cliniques mobilisées

Les données cliniques utilisées sont similaires à celles utilisées dans l'ACE :

- les durées des traitements : courbes de Kaplan-Meier de la durée de traitement (sans extrapolation) en considérant les règles d'arrêt rapportées au protocole de l'essai clinique KEYNOTE-826 pour le pembrolizumab (35 cycles) et la chimiothérapie (6 cycles). Concernant le bévacicumab, la courbe de durée de traitement extrapolée dans l'ACE a été utilisée ;
- la durée passée au stade SSP et SPP : estimée pour chaque traitement à l'aide des traces de Markov de l'ACE ;
- les durées des traitements post-progression (2^{ème} ligne et plus) : durées moyennes issues de l'essai KEYNOTE-826 de 126 jours ;

La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d'efficacité est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB et en l'occurrence ne fait pas l'objet de critique.

Tout comme l'ACE, une règle d'arrêt de traitement à 2 ans (35 cycles) a été intégrée pour le pembrolizumab, sans que cela ne soit toutefois rapporté dans son RCP, ce qui pourrait être à l'origine d'une sous-estimation de l'impact budgétaire. L'impact budgétaire augmente entre +0,49% et +14% lorsque aucune règle d'arrêt de traitement n'est considérée et lorsque celle-ci est jusqu'à progression respectivement.

Importante

- les données de tolérance : EI de grade 3/4 toutes causes et un seuil d'incidence de $\geq 2\%$ a été retenu.

Coûts pris en compte

Les postes de coûts intégrés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité à l'exception de l'inclusion du coût du test PD-L1 appliqué à l'ensemble des patientes à la 1^{ère} administration dans le scénario AVEC pembrolizumab.

Les différentes catégories de coûts et leur valorisation sont identifiées et documentées.

Pas de réserve

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres du modèle

- Intervalle de confiance à 95% ou à défaut une variation arbitraire de $\pm 20\%$ (données épidémiologiques, coûts, proportion de patientes recevant une 2^e ligne, durée de traitement en post-progression).

Analyses de sensibilité en scénario

- Variation du prix du pembrolizumab ;
- Borne basse et haute de la population cible en année 1 à 3 ;
- Pourcentage de patiente CPS ≥ 1 alternatif ;
- Évolution des parts de marché de pembrolizumab en année 1 à 3 ;
- Autres hypothèses sur l'intégration des EI ;
- Autres hypothèses sur les traitements post-progression ;
- Autres hypothèses sur la durée du traitement ;
- Fonction paramétrique alternative pour la SSP et la TTP ;

Les analyses de sensibilité fournies sont acceptables.

Pas de réserve

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible	739	736	732	2 207
Scénario SANS pembrolizumab
Chimiothérapie ± bévacizumab	739	736	732	2 207
Scénario AVEC pembrolizumab
Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab
Chimiothérapie ± bévacizumab

Impact budgétaire

L'impact budgétaire s'établit à d'euros cumulés à 3 ans, pour traiter patientes.

Année 1	Année 2	Année 3	IB total sur 3 ans (€)
Coût d'acquisition
pembrolizumab
bévacizumab
Coût d'administration
Coût de suivi (SSP)	128 181 €	555 288 €	993 749 €	1 677 219 €
Coût de suivi (SPP)	-106 581 €	-260 676 €	-329 282 €	-696 538 €
Coût des EI	943 828 €	1 057 379 €	1 052 970 €	3 054 177 €
Coût des tests	45 738 €	45 547 €	45 547 €	136 832 €
Coût des traitements ultérieurs	-229 259 €	-390 523 €	-418 765 €	-1 038 547 €
Coût de fin de vie	-100 557 €	-306 264 €	-301 289 €	-708 110 €
Impact total

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe et diagramme de Tornado

Toutes choses égales par ailleurs, les données épidémiologiques servant à estimer la population cible sont les principaux paramètres qui affectent l'impact budgétaire. L'impact reste toutefois limité et est compris entre ± 5,6%

Tornado diagram

Total budget impact at lower value of parameterTotal budget impact at upper value of parameter

Principales analyses de sensibilité en scénario

La synthèse des principales analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et méthodologiques est présentée dans le tableau ci-dessous.

Analyse de référence (IB = [REDACTED])	IB total sur 3 ans (€)	Variation par rapport à AR
Diminution de 10% de la population cible	[REDACTED]	-10,00%
Augmentation de 10% de la population cible	[REDACTED]	+9,99%
83,7% de patientes CPS ≥ 1 (KEYNOTE-156)	[REDACTED]	-5,76%
Parts de marché : [REDACTED] pour toutes les années	[REDACTED]	+5,29%
Parts de marché : [REDACTED] en année 1, [REDACTED] en année 2, [REDACTED] en année 3	[REDACTED]	-9,70%
Utilisation des taux observés en pratique courante pour estimer les parts de marché	[REDACTED]	-4,9%
Durée de traitement : KM pour tous les traitements sans règles d'arrêt	[REDACTED]	+0,49%
Durée de traitement : jusqu'à progression	[REDACTED]	+13,9%

Prix d'acquisition de pembrolizumab

La diminution du prix de pembrolizumab fait varier le montant de l'impact budgétaire dans les mêmes proportions.

PPTC	IB total sur 3 ans (€)	Variation rapport à AR
Analyse de référence	2 647,04 €	[REDACTED]	-
Diminution de 25%	1 985,28 €	[REDACTED]	-23,37%
Diminution de 40%	1 588,22 €	[REDACTED]	-37,38%
Diminution de 50%	1 323,52 €	[REDACTED]	-46,73%

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Choix structurants

4.1.1. Comparateurs

Tableau 6 Options thérapeutiques envisagées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Options thérapeutiques	Recommandation HAS - société savantes	% à partir de l'étude d'utilisation en pratique courante Kantar Health
Sel de Platine + Paclitaxel	Cisplatine : SMR important, ASMR V en association, recommandations Saint-Paul de Vence, ESMO, NCCN Carboplatine et paclitaxel : utilisation hors-AMM en association, recommandations Saint-Paul de Vence, ESMO, NCCN	56,0%
Bévacizumab (+ sel de Platine + Paclitaxel)	Bévacizumab : SMR important, ASMR IV, recommandations Saint-Paul de Vence, ESMO, NCCN	34,4%
Topotécan (+sel de Platine)	SMR important, ASMR IV*, recommandations Saint-Paul de Vence, ESMO, NCCN	1,3%
Topotécan	Non	0,8%
Gemcitabine	Non	0,5%
Anthracycline	Non	1,3%
5FU+Sel de Platine	Non	1,3%
Paclitaxel	Non	1,3%
Paclitaxel + Bévacizumab	Non	1,6%
Paclitaxel +Topotécan	Non	0,5%
Sel de Platine	Non	1,1%

*en association au cisplatine

4.1.2. Synthèse des choix structurants

Tableau 7 Synthèse des choix structurants et analyses de sensibilité associées (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Libellé	Choix structurants	Justification/référence	Analyse complémentaire ou de sensibilité
Type d'analyse économique	Analyse coût-utilité + Analyse coût-efficacité	Recommandations de la HAS	Aucune
Perspective	Restreinte au système de santé	Recommandations de la HAS	Aucune

Manque de données spécifiques (coûts indirects) pour étudier une perspective collective
Population d'analyse	Patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS ≥ 1).	Population pour laquelle le remboursement est sollicité	Patientes CPS ≥ 1 françaises Analyses en sous-groupes selon l'utilisation du bévazumab
Horizon temporel	7 ans	Histoire naturelle de la maladie et de l'effet attendu de pembrolizumab	5 ans et 10 ans
Taux d'actualisation	2,5%	Recommandations de la HAS	0% 4,5%
Interventions comparées	Comparateur de l'essai clinique KEYNOTE-826	AMM, comparateur pertinent selon les recommandations, utilisation des traitements en France selon avis d'experts et étude de marché	Aucune

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Ainsi, afin de documenter la représentativité des patientes de l'essai KEYNOTE-826, les caractéristiques de la population PD-L1 CPS ≥ 1 de l'essai KEYNOTE-826 ont été comparées aux caractéristiques des patientes incluses dans l'étude de pratique courante française précédemment décrite.

Tableau 8 Comparaisons entre les patientes de la KEYNOTE-826 (PD-L1 (CPS ≥ 1)) et l'étude de pratique courante (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Caractéristiques	KN-826 (CPS ≥ 1) N = 548	Étude de pratique courante Patientes française 1ère ligne N = 409
Age
Moyen (SD)	51,0 (12,3)	58,2*
Médian (range)	51,0 (22 - 82)	-
< 65 ans	461 (84,1)	344 (84,1)**
Score ECOG
0, n (%)	308 (56,2)	70 (17,1)
1, n (%)	238 (43,4)	245 (59,9)
2, n (%)	1 (0,2)	-
≥ 2	-	90 (22,0)
NA	1 (0,2)
Type histologique
Cellule squameuse, n (%)	408 (74,5)	294 (72)
Non squameux, n (%)	140 (25,5)	111 (27)
Autres, n (%)	-	4 (1)

Statut métastatique à l'inclusion
Métastatique	441 (80,5)	335 (81,9)
De novo, n (%)	115 (21,0)	-
Persistant/récidivant avec des métastases à distance, n (%)	326 (59,5)	-
Persistant/récidivant sans métastases à distance, n (%)	107 (19,5)	74 (18,1)
Précédents traitements, n %
Chirurgie	169 (30,8)	143 (35,0)
Curiethérapie	-	180 (44,0)
Chimio-radiothérapie	306 (55,8)	188 (46,0)
Radiothérapie	88 (16,1)	45 (11,0)
Aucun	115 (21,0)	164 (40,1)

Tableau 9 Caractéristiques à l'inclusion des patientes CPS ≥ 1 et des patientes françaises CPS ≥ 1 de l'essai KEYNOTE-826 (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Caractéristiques	KN-826 (CPS ≥ 1) N = 548	KN-826 Patientes françaises (CPS ≥ 1) N = 34
Age
< 50	247 (45,1)	10 (29,4)
50 – 64	214 (39,1)	15 (44,1)
65 – 74	69 (12,6)	9 (26,5)
≥ 75	18 (3,3)	0 (0,0)
Moyen (ET)	51,0 (12,3)	54,4 (11,9)
Médian (min – max)	51,0 (22 – 82)	55,5 (32 – 74)
Score ECOG
0, n (%)	308 (56,2)	15 (44,1)
1, n (%)	238 (43,4)	19 (55,9)
2, n (%)	1 (0,2)	-
NA	1 (0,2)	-
Stade FIGO au diagnostic
I, n (%)	103 (18,8)	8 (23,5)
II, n (%)	161 (29,4)	11 (32,4)
III, n (%)	12 (2,2)	-
IIIA, n (%)	11 (2,2)	-
IIIB, n (%)	78 (14,2)	2 (5,9)
IVa, n (%)	9 (1,6)	-
IVb, n (%)	174 (31,8)	13 (38,2)
Statut de la maladie à l'inclusion
Métastatique de novo, n (%)	115 (21,0)	9 (26,5)
Persistant ou récidivant avec des métastases à distances, n (%)	326 (59,5)	23 (67,6)
Persistant ou récidivant sans métastases à distance, n (%)	107 (19,5)	2 (5,9)

Utilisation du bévacicumab
— Oui	346 (63,1)	15 (44,1)
— Non	202 (36,9)	19 (55,9)
Thérapie antérieure
Chimio-radiation et chirurgie	91 (16,6)	12 (35,3)
Radiation et chirurgie	39 (7,1)	5 (14,7)
Chimio-radiation	215 (39,2)	6 (17,6)
Radiation	49 (8,6)	1 (2,9)
Chirurgie	39 (7,1)	1 (2,9)
Aucune	115 (21,0)	9 (26,5)

4.2.2. Structure du modèle

Tableau 10 Définition des probabilités de transition (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

#	Transitions	Estimation
1	Le patient reste dans l'état pré-progression	<p>Cette probabilité au cycle t du modèle est estimée par le rapport entre la SSP ajustée au cycle t et la SSP ajustée au cycle t-1.</p> <p>Pour rappel, la SSP ajustée est issue de l'extrapolation de la SSP de KEYNOTE-826, ajustée par la mortalité générale et la TTP</p>
2	Le patient progresse	<p>Cette probabilité au cycle t du modèle est estimée par la différence à 1 du rapport entre la TTP au cycle t et la TTP au cycle t-1.</p> <p>Pour rappel, la TTP est issue de l'extrapolation de la TPP de KEYNOTE-826, ajustée par la mortalité générale et la TTP.</p>
3	Le patient décède avant progression	$1 - [1] - [2]$
4	Le patient reste dans l'état progression	<p>Cette probabilité au cycle t du modèle est estimée par le rapport entre la SPP ajustée au cycle t et la SPP ajustée au cycle t-1.</p> <p>Pour rappel, la SPP ajustée est issue de l'extrapolation de la SPP de KEYNOTE-826, ajustée par la mortalité générale.</p>
5	Le patient décède après progression	$1 - [4]$
6	Décès (état absorbant)	1

4.2.3. Estimation des probabilités de transition

1. Estimation de la survie sans progression

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier et graphique des résidus de Schoenfeld de la SSP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Figure 2 Graphiques des risques cumulés (échelle linéaire) et des logarithmes des risques cumulés de la SSP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Figure 3 Test de Chow pour la SSP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab

Bras placebo + chimiothérapie ± bévacizumab

Tableau 11 Critères AIC et BIC – bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévaccizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Distribution	AIC	Différence*	BIC	Différence*	Moyenne
Gompertz	587,1819	Référence	593,1764	Référence	590,1791
Gamma Généralisée	587,8652	Bon	596,8568	Acceptable	592,3610
Log-normale	588,0119	Bon	594,0063	Acceptable	591,0091
Log-logistique	591,8106	Raisnable	597,8050	Acceptable	594,8078
Weibull	594,8391	Acceptable	600,8335	Acceptable	597,8363
Gamma	596,0964	Acceptable	602,0908	Acceptable	599,0936
Exponentielle	599,4448	Faible	602,4420	Acceptable	600,9434

Tableau 12 Critères AIC et BIC – bras Placebo + chimiothérapie ± bévaccizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Distribution	AIC	Différence*	BIC	Différence*	Moyenne
Exponentielle	542,4617	Référence	545,1252	Référence	543,7935
Log-logistique	543,4249	Bon	548,7518	Acceptable	546,0884
Gompertz	544,0319	Bon	549,3588	Acceptable	546,6954
Weibull	544,3950	Bon	549,7219	Acceptable	547,0584
Gamma	544,4426	Bon	549,7694	Acceptable	547,1060
Log-normale	545,5338	Bon	550,8607	Acceptable	548,1972
Gamma Généralisée	545,6457	Bon	553,6360	Acceptable	549,6408

2. Estimation du temps jusqu'à progression

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier et graphique des résidus de Schoenfeld de la TTP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Figure 5 Graphiques des risques cumulés (échelle linéaire) et des logarithmes des risques cumulés de la TTP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Figure 6 Test de Chow pour la TTP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab

Bras placebo + chimiothérapie ± bévacizumab

Tableau 13 Critères AIC et BIC – bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Distribution	AIC	Différence*	BIC	Différence*	Moyenne
Gompertz	558,6989	Référence	564,6798	Référence	561,6894
Generalized Gamma	559,4039	Bon	568,3752	Acceptable	563,8895
Log-normal	559,6297	Bon	565,6105	Acceptable	562,6201
Weibull	566,0523	Acceptable	572,0332	Acceptable	569,0428
Gamma	567,2593	Acceptable	573,2401	Acceptable	570,2497
Log-logistic	563,3405	Raisonnable	569,3214	Acceptable	566,3310
Exponential	571,0483	Faible	574,0387	Acceptable	572,5435

Tableau 14 Critères AIC et BIC – bras Placebo + chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Distribution	AIC	Différence*	BIC	Différence*	Moyenne
Exponential	516,4504	Référence	519,1044	Référence	517,7774
Log-logistic	517,9499	Bon	523,2579	Acceptable	520,6039
Gompertz	518,2404	Bon	523,5483	Acceptable	520,8944
Weibull	518,4037	Bon	523,7116	Acceptable	521,0576
Gamma	518,4325	Bon	523,7404	Acceptable	521,0864
Generalized Gamma	520,0143	Bon	527,9762	Acceptable	523,9952
Log-normal	520,2723	Bon	525,5802	Acceptable	522,9262

3. Estimation de la survie post-progression

Figure 7 Courbes de Kaplan-Meier et graphique des résidus de Schoenfeld de la SPP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Figure 8 Graphiques des risques cumulés (échelle linéaire) et des logarithmes des risques cumulés de la SPP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Tableau 15 Critères AIC et BIC – bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévaccizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Distribution	AIC	Différence*	BIC	Différence*	Moyenne
Log-normal	812,9600	Référence	818,7557	Référence	815,8578
Generalized Gamma	814,8095	Bon	823,5030	Acceptable	819,1562
Log-logistic	815,2542	Bon	821,0498	Acceptable	818,1520
Gamma	817,0312	Raisonnable	822,8269	Acceptable	819,9291
Weibull	820,5607	Acceptable	826,3564	Acceptable	823,4585
Gompertz	831,6882	Faible	837,4839	Faible	834,5861
Exponential	841,1253	Faible	844,0232	Faible	842,5742

Tableau 16 Critères AIC et BIC – bras Placebo + chimiothérapie ± bévacicumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Distribution	AIC	Différence*	BIC	Différence*	Moyenne
Log-normal	1097,905	Référence	1104,246	Référence	1101,075
Log-logistic	1098,509	Bon	1104,850	Acceptable	1101,679
Generalized Gamma	1099,189	Bon	1108,701	Acceptable	1103,945
Gamma	1100,233	Bon	1106,574	Acceptable	1103,403
Weibull	1102,064	Raisonnable	1108,405	Acceptable	1105,234
Gompertz	1107,392	Acceptable	1113,733	Acceptable	1110,563
Exponential	1107,558	Acceptable	1110,728	Acceptable	1109,143

4.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 17 Seuils de sélection et la fréquence d'EI modélisés (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Seuils de sélection sur la fréquence observée	Nombre de type d'EI	% d'EI modélisés sur le % d'EI observé - Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab	% d'EI modélisés sur le % d'EI observé – bras placebo + chimiothérapie ± bévacicumab
0%	411	100%	100%
1%	75	80%	81%
2%	33	68%	66%
3%	22	61%	59%
5%	11	51%	48%

Tableau 18 Occurrence des EI retenus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Type d'événement	Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab	Placebo + chimiothérapie ± bévacicumab
EI de grade ≥3
Anémie	37,87%	36,00%
Asthénie	3,68%	1,09%
Augmentation des transaminases (ALAT)	3,68%	1,82%
Augmentation des transaminases (ASAT)	3,31%	0,36%
Augmentation du taux de Gamma GT	1,10%	3,27%
Diarrhée	1,84%	2,18%
Diminution du nombre de globules blancs	15,44%	7,64%
Diminution du nombre de neutrophiles	32,72%	22,55%
Diminution du nombre de plaquettes	9,93%	5,82%
Douleur abdominale	1,10%	3,27%

Embolie pulmonaire	2,94%	1,82%
Eruption maculo-papuleuse	2,21%	0,00%
Fatigue	6,25%	4,00%
Fistule de l'appareil génital féminin	3,31%	3,64%
Hémorragie vaginale	1,47%	2,18%
Hydronéphrose	2,21%	2,18%
Hypertension	12,87%	13,82%
Hypokaliémie	2,94%	3,64%
Hyponatrémie	2,94%	1,82%
Infection urinaire	9,93%	9,45%
Insuffisance rénale aigue	5,15%	2,18%
Leucopénie	4,41%	3,27%
Nausée	2,21%	1,45%
Neuropathie périphérique	2,94%	3,64%
Neutropénie	25,37%	14,91%
Neutropénie fébrile	8,82%	4,73%
Perte d'appétit	2,57%	0,73%
Perte de poids	2,94%	2,18%
Pneumonie	0,37%	3,27%
Protéinurie	2,57%	1,45%
Sepsis	3,68%	1,09%
Thrombocytopénie	8,46%	4,36%
Vomissement	2,94%	1,82%

Arrêts de traitement

Les durées de traitement de pembrolizumab, du sel de platine et du paclitaxel ont été modélisées selon les courbes de durée de traitement issues de l'essai KEYNOTE-826. Aucune extrapolation n'a été prise en compte car l'ensemble des événements a été observé durant le suivi de l'essai clinique. De plus, des règles d'arrêt ont été appliquées comme indiqué dans le protocole de l'essai :

- Arrêt de traitement au bout de 35 cycles de traitement, soit 105 semaines pour pembrolizumab ;
- Arrêt de traitement au bout de 6 cycles de traitement, soit 18 semaines pour le sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et le paclitaxel.

Les durées de traitement observées dans l'étude KEYNOTE 826 sont pour l'association pembrolizumab + chimiothérapie +/- bévacicumab : 13,32 mois pour pembrolizumab, 4,05 mois pour paclitaxel, 4,03 mois pour cisplatine ou 3,92 mois pour carboplatine et 16,63 mois pour bévacicumab. Pour l'association chimiothérapie +/- bévacicumab, les durées sont les suivantes : 5,36 mois pour paclitaxel, 4,22 mois pour cisplatine ou 4,94 mois pour carboplatine et 13,41 mois pour bévacicumab)

Figure 9 Durée de traitement de pembrolizumab – bras Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Note : Au cours de l'étude, aucune patiente n'a reçu plus de 35 cycles de traitement. Sur la courbe de Kaplan-Meier, il apparaît une durée supérieure à 105 semaines, cela s'explique par une interruption temporaire chez les patientes qui n'ont pas reçu le traitement toutes les 3 semaines exactement, ce qui a entraîné un léger décalage. Toutefois, aucune patiente n'a reçu plus de 35 cycles de traitement.

Figure 10 Durée de traitement de paclitaxel et des sels de platines – bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Figure 11 Durée de traitement de paclitaxel et des sels de platines – bras chimiothérapie ± bévaccizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Concernant bévaccizumab, d'après son RCP et comme indiqué dans le protocole de l'essai KEYNOTE-826, le traitement est poursuivi jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable. Ainsi, la courbe de durée de traitement de bévaccizumab issue de l'essai KEYNOTE-826 a dû être extrapolée par une fonction exponentielle.

Figure 12 Durée de traitement de bévaccizumab – bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévaccizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Figure 13 Durée de traitement de bévacizumab – bras chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Instauration d'un traitement post-progression

Après progression, le modèle prend en compte les coûts des traitements reçus par les patientes.

Le pourcentage de patientes ayant progressé et qui reçoivent un traitement ultérieur de 2ème ligne est de 49% (148/304). Le pourcentage de patientes ayant progressé et qui reçoivent un traitement ultérieur de 3ème, 4ème et 5ème ligne sont respectivement de 30% (90/304), 14% (44/304) et 5% (14/304).

Tableau 19 Patientes ayant progressé et qui reçoivent un traitement ultérieur (2L et plus) (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

N	Patientes avec un évènement de progression	Patientes avec une 2ième ligne	Patientes avec une 3ième ligne	Patientes avec une 4ième ligne	Patientes avec une 5ième ligne ou plus
Patientes CPS ≥ 1	548	304	148	90	44	14
Pembrolizumab chimiothérapie ± bévacizumab	273	132	65	41	20	5
chimiothérapie ± bévacizumab	275	172	83	49	24	9

Chimiothérapie : paclitaxel + sel de platine

D'après les recommandations de l'ESMO, aucune recommandation ne peut être donnée pour un traitement de seconde ligne, du fait des taux de réponses faibles et des durées de réponses courtes dans les essais publiés.

De ce fait, les traitements cités dans les recommandations les plus fréquemment utilisés dans l'essai KEYNOTE-826 ont été conservés. Six traitements ont été conservés dans la modélisation sur 42 traitements différents reçus en lignes ultérieures dans l'essai : bévacizumab, carboplatine, cisplatine, gemcitabine, topotécan et paclitaxel.

Afin de ne pas minimiser les coûts des traitements ultérieurs, la distribution des traitements observée dans l'essai est repondérée pour ne conserver que les six traitements sélectionnés.

De plus, étant donné qu'un nombre non négligeable de patientes a reçu un traitement de 3^{ème} voire de 4^{ème} ligne, la durée moyenne des traitements de l'ensemble des lignes ultérieures de l'essai KEYNOTE-826 est utilisée.

Tableau 20 Distribution des traitements post-progression (2^{ème} ligne) inclus dans la modélisation (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

2e ligne	2e ligne et +	Etude Health	Kantar
Traitements ultérieurs (2 ^{ème} ligne)	Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab	Chimiothérapie ± bévacicumab	Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab	Chimiothérapie ± bévacicumab
Bévacicumab	12%	23%	8,1%	8,1%	2%
Carboplatine	43%	25%	27,3%	27,3%	15%
Cisplatine	16%	18%	12,1%	12,1%	15%
Gemcitabine	14%	21%	16,2%	16,2%	19%
Topotécan	4%	3%	8,1%	8,1%	40%
Paclitaxel	10%	10%	28,3%	28,3%	17%

Tableau 21 Durées de traitement par ligne ultérieures – KEYNOTE-826 (patientes CPS ≥ 1) (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Pembrolizumab chimiothérapie ± bévacicumab (N=272)	Chimiothérapie ± bévacicumab (N=275)	Total (N=547)
N	Durée en jours (se)	N	Durée en jours (se)	N	Durée en jours (se)
Toutes lignes ultérieures confondues	65	117,3 (15,8)	83	132,3 (12,8)	148	125,7 (9,9)
2 ^{ème} ligne	65	91,3 (14,4)	83	98,1 (10,3)	148	95,1 (8,5)

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1. Sources de données

Tableau 22 Taux de réponse aux questionnaires issues de l'étude KEYNOTE-826 (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab N =256	Placebo + chimiothérapie ± bévacicumab N = 264
Inclusion (%)	248/255 (97,3)	254/262 (96,9)
Semaine 12 (%)	201/207 (97,1)	206/217 (94,9)
Semaine 24 (%)	187/198 (94,4)	165/178 (92,7)
Semaine 36 (%)	155/167 (92,8)	115/133 (86,5)
Semaine 45 (%)	130/150 (86,7)	103/119 (86,6)
Semaine 51 (%)	116/137 (84,7)	88/103 (85,4)
Dernier cycle de traitement (%)	140/155 (90,3)	155/186 (83,3)
Fin de la période de suivi (%)	75/103 (72,8)	98/148 (66,2)

4.3.2. Méthode d'estimation

Tableau 23 Résultats de MMR sur les données d'utilité EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-826, valorisées par la matrice de pondération française – Modèle avec état de santé et EI (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Paramètres	Estimation	SE	P-value
Constante	0,8683	0,0082	< 0,0001
Etat de santé - progression	-0,0624	0,0052	< 0,0001
EI – Occurrence d'EI de grade ≥ 3	-0,0299	0,0046	< 0,0001

Tableau 24 Désutilités liées aux EI spécifiques obtenues de la littérature – Analyse de sensibilité (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Type d'événement	Désutilité	Référence
Anémie	0,1190	Swinburn et al. 2010
Asthénie	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Augmentation des transaminases (ALAT)	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Augmentation des transaminases (ASAT)	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Augmentation du taux de Gamma GT	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Diarrhée	0,0468	Nafees et al. 2008
Diminution du nombre de globules blancs	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Diminution du nombre de neutrophiles	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Diminution du nombre de plaquettes	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Douleur abdominale	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Embolie pulmonaire	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Eruption maculo-papuleuse	0,0325	Nafees et al. 2008
Fatigue	0,0735	Nafees et al. 2008
Fistule de l'appareil génital féminin	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Hémorragie vaginale	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Hydronéphrose	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Hypertension	0,1530	Swinburn et al. 2010
Hypokaliémie	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Hyponatrémie	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Infection urinaire	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Insuffisance rénale aigue	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Leucopénie	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Nausée	0,0480	Nafees et al. 2008
Neuropathie périphérique	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles

Neutropénie	0,0897	Nafees et al. 2008
Neutropénie fébrile	0,0900	Nafees et al. 2008
Perte d'appétit	0,0735	Supposé égal à la fatigue
Perte de poids	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Pneumonie	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Protéinurie	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Sepsis	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Thrombocytopénie	0,0778	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Vomissement	0,0480	Nafees et al. 2008

4.4. Mesure et valorisation des coûts

4.4.1. Coûts pris en compte

Les postes de consommations de ressources envisagés sont les suivants :

- coûts d'acquisition des traitements ;
- coûts d'administration des traitements ;
- coûts de suivi ;
- coûts de prise en charge des EI ;
- coûts des traitements post-progression ;
- coûts de transports ;
- coûts de fin de vie.

4.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₂.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 25 Coût d'acquisition du pembrolizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Molécule	Posologie – mode d'administration	Conditionnement le plus adapté	Coût du conditionnement (PPTTC)
Pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines voie IV	1 boîte de 1 flacon de 4mL 25mg/mL	2 647,04 €

IV : Intraveineuse ; PPTTC : Prix toutes taxes comprises

Tableau 26 Coût d'acquisition du bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Molécule	Posologie – mode d'administration	Conditionnement le plus adapté	Coût du conditionnement (PPTTC)
BEV	971 mg toutes les 3 semaines voie IV	1 boîte de 1 flacon de 4 mL 25mg/mL	168,59 €
1 boîte de 1 flacon de 16mL 25mg/mL	620,40 €

Tableau 27 Coût d'administration inclus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

GHM	28Z07Z
PUBLIC	Nombre de séjours	2 284 892
Coût GHM	1 273,53 €
Coût sans les spécialités pharmaceutiques en sus	829,54 €
PRIVE	Nombre de séjours	816 731
Coût GHM	1 042,09 €
Coût sans les spécialités pharmaceutiques en sus	799,50 €
Coût total GHM actualisé pondéré	390,70 €
Coût total GHM actualisé pondéré + transports	512,67 €

Coût de transport

Tableau 28 Coûts de transport (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Nombre de trajets remboursés en 2017	Montant total des dépenses de transport programmé en 2017	Dépense moyenne par trajet en 2017	Dépense moyenne par trajet rapporté à 2022	Dépense moyenne pour un aller-retour en 2022
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	60,99	121,98 €

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 29 Synthèse des coûts de suivi (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Pré-progression	Post-progression	Coûts unitaires (€ 2022)
Consultation
Oncologue	1 fois toutes les 3 semaines	1 fois toutes les 3 semaines pour 55% des patientes et 1 fois par semaine pour 44% des patientes	38,02 €
Acte médicaux
1ère année	Année suivante	1 fois tous les 2 mois
PET scan	1 fois toutes les 8 semaines	1 fois toutes les 12 semaines	292,41 €1
IRM	344,47 €1
Biologie
Biologie au 1er cycle	1 fois au premier cycle de traitement : <ul style="list-style-type: none">— Sérologies (VHC et VHB)— Hémogramme— Ionogramme— Créatinine— Bilan hépatique	-	113,40 €

<ul style="list-style-type: none"> — Glycémie — CPK — TSH
Biologie au cours suivi	au du	1 fois toutes les 3 semaines : <ul style="list-style-type: none"> — Hémogramme — Ionogramme — Créatinine — Bilan hépatique — Glycémie — CPK — TSH 	1 fois toutes les 3 semaines pour 55% des patientes et 1 fois par semaine pour 44% des patientes : <ul style="list-style-type: none"> — Hémogramme — Ionogramme — Créatinine — Bilan hépatique — Glycémie — CPK — TSH 	62,10 €

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 30 Coûts de prise en charge des EI (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

EI	Code CIM-10	Tarif par EI (€ 2022)	Tarif par EI + transport aller-retour (€ 2022)
Anémie	D649	1 827,15 €	1 949,13 €
Asthénie	R532	1 277,71 €	1 399,68 €
Augmentation des transaminases (ALAT)	R740	1 298,13 €	1 420,10 €
Augmentation des transaminases (ASAT)	R740	1 298,13 €	1 420,10 €
Augmentation du taux de Gamma GT	R748	935,99 €	1 057,96 €
Diarrhée	A099	1 986,73 €	2 108,70 €
Diminution du nombre de globules blancs	D70	3 289,29 €	3 411,26 €
Diminution du nombre de neutrophiles	D70	3 289,29 €	3 411,26 €
Diminution du nombre de plaquettes	D696	2 750,71 €	2 872,68 €
Douleur abdominale	R104	823,40 €	945,38 €
Embolie pulmonaire	L269	3 706,27 €	3 828,24 €
Eruption maculo-papuleuse	R21	1 298,61 €	1 420,59 €
Fatigue	R532	1 277,71 €	1 399,68 €
Fistule de l'appareil génital féminin	N82	3 900,40 €	4 022,37 €
Hémorragie vaginale	S314	2 819,99 €	2 941,97 €
Hydronéphrose	N133	2 837,38 €	2 959,35 €
Hypertension	I270	1 854,39 €	1 976,37 €
Hypokaliémie	E8768	1 910,42 €	2 032,40 €

Hyponatrémie	E8718	3 249,08 €	3 371,05 €
Infection urinaire	N390	3 178,63 €	3 300,60 €
Insuffisance rénale aigue	N179	4 371,51 €	4 493,48 €
Leucopénie	D70	3 289,29 €	3 411,26 €
Nausée	R11	1 078,98 €	1 200,95 €
Neuropathie périphérique	G64	3 302,88 €	3 424,86 €
Neutropénie	D70	3 289,29 €	3 411,26 €
Neutropénie fébrile	D70	3 289,29 €	3 411,26 €
Perte d'appétit	R630	3 373,37 €	3 495,34 €
Perte de poids	R634	2 082,92 €	2 204,89 €
Pneumonie	J189	3 342,73 €	3 464,71 €
Protéinurie	R80	1 444,06 €	1 566,04 €
Sepsis	A419	4 582,50 €	4 704,48 €
Thrombocytopénie	D695	3 177,44 €	3 299,41 €
Vomissement	R11	1 078,98 €	1 200,95 €

Coût des lignes ultérieures

Tableau 31 Traitements de seconde ligne et plus inclus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Traitements ultérieurs	Posologie	Coût d'acquisition (€)	Coût d'administration (€)	Distribution des traitements 2L+
Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab	Chimiothérapie ± bévacicumab
Bévacicumab	1 fois toutes les 3 semaines	728 €	512,67 €	8%	13%
Carboplatine	1 fois toutes les 3 semaines	0 €	512,67 €	27%	25%
Cisplatine	1 fois toutes les 3 semaines	0 €	512,67 €	12%	13%
Gemcitabine	3 fois par cycle de 28 jours	0 €	512,67 €	16%	24%
Topotécan	5 jours toutes les 3 semaines	0 €	512,67 €	8%	8%
Paclitaxel	3 fois par cycle de 38 jours	0 €	512,67 €	28%	17%
Durée de traitement, jours moyens (SE)	127,5 (9,9)
Coût total de traitement de ligne ultérieures	3 182 €	3 360 €

Chimiothérapie : paclitaxel + sel de platine

4.5. Validation

Validation interne

Les données de SSP, de SPP, de SG et de TTP obtenues par la modélisation sont cohérentes avec les données de l'essai KEYNOTE-826 et sont quasiment toutes comprises dans les intervalles de confiance des données observées lors de l'essai KEYNOTE-826.

Tableau 32 Validité interne (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévaccizumab	Chimiothérapie ± bévaccizumab
Modèle	KEYNOTE-826	Modèle	KEYNOTE-826
Survie sans progression
Survie à 6 mois	81,28%	81,5% [76,2; 85,7]	66,75%	67,1% [61,0; 72,4]
Survie à 12 mois	48,23%	45,5% [39,2; 51,5]	33,48%	34,1% [28,3; 40,0]
Survie à 18 mois	38,71%	39,3% [33,2; 45,4]	22,73%	23,8% [18,6; 29,4]
Survie à 24 mois	32,69%	33,1% [25,7; 40,7]	16,59%	14,0% [7,7; 22,3]
Survie à 36 mois	25,63%	-	10,60%	-
Survie post-progression
Survie à 6 mois	67,12%	67,8% [58,8; 75,3]	55,18%	53,9% [45,8; 61,4]
Survie à 12 mois	33,79%	32,2% [23,6; 41,2]	29,90%	29,1% [21,7; 37,0]
Survie à 18 mois	17,82%	20,7% [11,9; 31,1]	18,09%	15,6% [8,4; 25,0]
Survie à 24 mois	9,82%	-	11,63%	-
Survie à 36 mois	3,66%	-	5,76%	-
Survie globale
Survie à 6 mois	92,94%	91,9% [88,0; 94,6]	88,91%	85,5% [80,7; 89,1]
Survie à 12 mois	80,08%	75,3% [69,7; 80,0]	66,80%	63,1% [57,0; 68,5]
Survie à 18 mois	63,26%	60,8% [54,6; 66,4]	48,52%	47,1% [41,0; 53,0]
Survie à 24 mois	50,21%	53,0% [46,0; 59,4]	35,58%	41,7% [34,9; 48,2]
Survie à 36 mois	35,25%	-	21,29%	-
Pourcentage de patientes ayant progressés (calculé à partir de la TTP)
6 mois	13,20%	13,2% [9,5; 18,2]	27,90%	27,9% [22,7; 34,0]
12 mois	46,46%	49,4% [43,1; 56,0]	62,03%	61,6% [55,3; 67,9]
18 mois	62,55%	55,7% [49,3; 62,3]	73,69%	72,8% [66,7; 78,6]
24 mois	70,32%	62,7% [54,4; 71,0]	80,53%	84,0% [74,7; 91,3]
36 mois	-	87,37%	-

Validation externe

Pour la validité externe, les résultats du modèle ont été comparés avec les résultats de l'essai clinique GOG-0240, évaluant l'efficacité et la tolérance de bévaccizumab en association au cisplatine et paclitaxel ou topotécan et paclitaxel.

Afin de refléter le bras comparateur de l'essai KEYNOTE-826 (comparateur inclus dans l'analyse d'efficacité), les données de survie de chaque bras de l'essai GOG-0240 ont été pondérées en prenant en compte que 346 patientes de l'essai KEYNOTE-826 avaient reçu du bévaccizumab et 202 ont été traitées par de la chimiothérapie seule afin de reconstituer des données de survie pour l'association chimiothérapie ± bévaccizumab.

Tableau 33 Validité externe (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Modèle	GOG-0240	GOG-0240 pondérée par le pourcentage de patientes avec bévaccizumab issu de KEYNOTE-826
Chimiothérapie ± bévaccizumab	Chimiothérapie	Chimiothérapie + bévaccizumab	Chimiothérapie ± bévaccizumab
Survie sans progression
Survie à 12 mois	33,48%	19,9%	34,1%	28,9%
Survie à 24 mois	16,59%	5,4%	10,6%	8,7%
Survie à 36 mois	10,60%	4,1%	8,5%	6,9%
Survie à 48 mois	7,65%	1,4%	6,8%	4,8%
Survie post-progression
Survie à 12 mois	29,90%	32,2%	33,8%	33,2%
Survie à 24 mois	11,63%	12,4%	15,3%	14,1%
Survie à 36 mois	5,76%	4,6%	7,2%	6,1%
Survie globale
Survie à 12 mois	66,80%	53,1%	64,8%	60,5%
Survie à 24 mois	35,58%	28,3%	35,3%	32,7%
Survie à 36 mois	21,29%	15,0%	22,3%	19,6%
Survie à 48 mois	14,05%	10,6%	17,7%	15,1%

5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

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

Calcul de la population cible

La population cible de pembrolizumab dans cette extension d'indication est représentée par l'ensemble des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

Selon l'Institut national du cancer (INCa), l'incidence du cancer du col de l'utérus en France est estimée à 2 920 cas en 2018 (Defossez and al. 2018).

Environ la moitié des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (52,3%, n=1 527) est diagnostiquée à un stade précoce de la maladie (stade I) ; les tumeurs du col de l'utérus aux stades II et III représentent respectivement 28,2% (n=823) et 12,1% (n=353) des cas, et celles au stade IV, IVA et IVB, comptant respectivement pour 3,9% (n=114) et 3,5% (n=102) des cas (HAS 2010).

Le taux de récurrence est de l'ordre de 10 à 15% pour le stade I (n=191), environ 25% (n=206) pour le stade II, environ 2/3 pour le stade III (n=236) et la totalité du stade IVA (n=114) (Avis CEESP AVASTIN).

Ainsi, la population de patientes avec une maladie persistante/récurrente peut être estimée à 848 patientes par an.

Enfin, il est estimé que 88,8% des patientes seraient atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récurrent ou métastatique dont les tumeurs expriment un score PD-L1 (CPS ≥ 1) sur la base de la répartition de ce score dans l'essai clinique KEYNOTE-826. Cette répartition du score PD-L1 (CPS ≥ 1) a également été validée sur la base de l'avis d'un expert.

Par conséquent, la population cible de pembrolizumab dans le cancer du col de l'utérus persistant, récurrent ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 est estimée à 753 patientes par an.

Le détail du calcul de la population cible est présenté dans la figure suivante.

Figure 14 : Population cible (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

5.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 15 : Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de pembrolizumab en France dans l'indication d'intérêt (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Scénario « sans »	Scénario « avec »
Population d'analyse	Les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique avec un score PD-L1 positif (combined positive score – CPS ≥ 1)
Options thérapeutiques incluses	Chimiothérapie $\pm$ bévacizumab	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab Chimiothérapie $\pm$ bévacizumab.
Parts de marché considérées	100% pour l'association chimiothérapie $\pm$ bévacizumab.	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (cf. section 4.4.2)
Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> Acquisition Administration Transport Prise en charge des EI Suivi Lignes de traitements ultérieurs Fin de vie. 	<ul style="list-style-type: none"> Acquisition Administration Transport Prise en charge des EI Suivi Test Lignes de traitements ultérieurs Fin de vie.

Différentiel de coût :

Impact budgétaire lié à l'arrivée de KEYTRUDA en tant que traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique avec un score PD-L1 positif (combined positive score – CPS ≥ 1)

Données d'efficacité

Les traces de semi-Markov utilisées dans l'analyse d'efficience et définies par les extrapolations ci-dessus sont rapportées sur un horizon temporel de 3 ans dans le tableau suivant.

Tableau 34 : Traces de Markov (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicizumab	Chimiothérapie ± bévacicizumab
Pré-progression	Post-progression	Décès	Pré-progression	Post-progression	Décès
Année 1	49%	32%	19%	34%	34%	32%
Année 2	33%	18%	49%	17%	19%	64%
Année 3	26%	10%	65%	11%	11%	79%

Chimiothérapie : paclitaxel + sel de platine

Coûts du test PD-L1

Concernant l'administration de pembrolizumab, afin de savoir si une patiente est éligible à un traitement par immunothérapie, un test PD-L1 est fait pour les patientes avant la 1ère administration. Ainsi, le coût du test est appliqué à l'ensemble des patientes à la 1ère administration dans le scénario AVEC pembrolizumab. Cet acte technique est également valorisé à partir de la CCAM. La participation forfaitaire de la patiente de 1 € a été prise en compte.

Tableau 35 : Détail du coût du test PD-L1 (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Type d'examen	Code CCAM	Dénomination	Tarif CCAM – participation (€2022)
Test PD-L1	ZZQX081	Examen immunocytochimique ou immunohistochimique de prélèvement cellulaire ou tissulaire fixé avec 1 à 2 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps	55,00 €

5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 36 Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans pembrolizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi (pré-progression)	1 688 135 €	3 125 670 €	3 649 333 €	8 463 138 €
Coût de suivi (post-progression)	359 276 €	1 735 441 €	2 669 584 €	4 764 301 €
Coût des EI	2 948 720 €	2 936 423 €	2 924 178 €	8 809 320 €

Coût des tests	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût des traitements ultérieurs	720 764 €	1 653 900 €	1 891 213 €	4 265 876 €
Coût de fin de vie	343 645 €	1 325 275 €	1 895 168 €	3 564 088 €
Coûts totaux (€)

Tableau 37 Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec pembrolizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Année 1	Année 2	Année 3	Total
Patientes traitées par chimiothérapie ± bévaccizumab
Coût d'acquisition
Coût d'administration
Coût de suivi (pré-progression)	337 627 €	457 024 €	418 603 €	1 213 254 €
Coût de suivi (post-progression)	71 855 €	311 311 €	361 096 €	744 262 €
Coût des EI	589 744 €	293 642 €	292 418 €	1 175 804 €
Coût des tests	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût des traitements ultérieurs	144 153 €	259 004 €	213 542 €	616 699 €
Coût de fin de vie	68 729 €	265 055 €	379 034 €	712 818 €
Coûts totaux (€)
Patientes traitées par pembrolizumab + chimiothérapie ± bévaccizumab
Coût d'acquisition
Coût d'administration
Coût de suivi (pré-progression)	1 478 689 €	3 223 933 €	4 224 479 €	8 927 102 €
Coût de suivi (post-progression)	180 840 €	1 163 455 €	1 979 205 €	3 323 501 €
Coût des EI	3 302 804 €	3 700 160 €	3 684 730 €	10 687 694 €
Coût des tests	45 738 €	45 547 €	45 547 €	136 832 €
Coût des traitements ultérieurs	347 352 €	1 004 372 €	1 258 906 €	2 610 630 €
Coût de fin de vie	174 359 €	753 956 €	1 214 845 €	2 143 161 €
Coûts totaux (€)
Total scénario avec KEYTRUDA
Coût d'acquisition
Coût d'administration
Coût de suivi (pré-progression)	1 816 316 €	3 680 958 €	4 643 082 €	10 140 356 €
Coût de suivi (post-progression)	252 695 €	1 474 766 €	2 340 301 €	4 067 763 €
Coût des EI	3 892 548 €	3 993 802 €	3 977 148 €	11 863 498 €
Coût des tests	45 738 €	45 547 €	45 547 €	136 832 €
Coût des traitements ultérieurs	491 505 €	1 263 377 €	1 472 448 €	3 227 329 €

Coût de fin de vie	243 088 €	1 019 011 €	1 593 879 €	2 855 978 €
Coûts totaux (€)

Tableau 38 . Impact budgétaire (IB) par année et par traitement relatif à l'introduction de pembrolizumab dans la prise en charge de l'indication évaluée (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Année 1	Année 2	Année 3	IB total sur 3 ans (€)
Impact budgétaire sur la chimiothérapie ± bévacicumab
Coût d'acquisition
Coût d'administration
Coût de suivi (pré-progression)	-1 350 508 €	-2 668 645 €	-3 230 730 €	-7 249 883 €
Coût de suivi (post-progression)	-287 421 €	-1 424 131 €	-2 308 487 €	-4 020 039 €
Coût des EI	-2 358 976 €	-2 642 781 €	-2 631 760 €	-7 633 516 €
Coût des tests	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût des traitements ultérieurs	-576 611 €	-1 060 220 €	-1 516 134 €	-3 152 966 €
Coût de fin de vie	-274 916 €	-1 394 895 €	-1 677 670 €	-3 347 482 €
Impact budgétaire sur le pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab
Coût d'acquisition
— pembrolizumab
— bévacicumab
Coût d'administration
Coût de suivi (pré-progression)	1 478 689 €	3 223 933 €	4 224 479 €	8 927 102 €
Coût de suivi (post-progression)	180 840 €	1 163 455 €	1 979 205 €	3 323 501 €
Coût des EI	3 302 804 €	3 700 160 €	3 684 730 €	10 687 694 €
Coût des tests	45 738 €	45 547 €	45 547 €	136 832 €
Coût des traitements ultérieurs	347 352 €	1 004 372 €	1 258 906 €	2 610 630 €
Coût de fin de vie	174 359 €	753 956 €	1 214 845 €	2 143 161 €

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

Les paramètres considérés dans l'ASD et les résultats sont présentés dans le Tableau suivant.

Tableau 39 Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Paramètres	Valeur du paramètre en AR	Variation du paramètre	Valeur min	Valeur max	% variation par rapport à l'AR
% de patientes persistant/récidivant – stade III	67%	Variation ± 20%	53%	80%	-5,6%	5,6%

% de patientes persistant/récidivant – stade II	25%	Variation ± 20%	20%	30%	-4,9%	4,9%
% de patientes persistant/récidivant – stade I	13%	Variation ± 20%	10%	15%	-4,5%	4,5%
% de patientes CPS ≥ 1	89%	95% CI issu de KN-826	86%	91%	-2,9%	2,7%
% de patientes persistant/récidivant – stade IV	100%	Variation - 20%	80%	100%	-5,1%	0,0%
Coûts de suivi – post-progression	1,0	Variation ± 20%)	0,8	1,2	-0,8%	0,8%
Coût unitaire d'administration	511 €	Variation ± 20%	409 €	613 €	-0,7%	0,7%
Coût des EI par occurrence – multivarié	1,0	Variation ± 20%	0,8	1,2	-0,4%	0,4%
Incidence des EI – multivarié	NR	NR	NR	NR	-0,3%	0,4%
Coût des traitements ultérieurs par cycle	1,0	Variation ± 20%	0,8	1,2	0,1%	-0,1%
Coût de suivi par cycle	NR	NR	NR	NR	-0,1%	0,1%
% de patientes changeant vers un traitement ultérieur	49%	95% CI issu de KN-826	43%	54%	-0,1%	0,1%
Coût de fin de vie	3 576 €	Variation ± 20%	2 861 €	4 292 €	0,1%	-0,1%
Incidence du cancer du col de l'utérus projection 2024	2 862	95%CI des projections	2 857	2 867	-0,1%	0,1%
Incidence du cancer du col de l'utérus projection 2023	2 850	95%CI des projections	2 845	2 856	-0,1%	0,1%
Durée des traitements post-progression	17,96	95% CI issu de KN-826	15,29	20,83	0,0%	0,0%
Incidence du cancer du col de l'utérus projection 2025	2 838	95%CI des projections	2 833	2 844	0,0%	0,0%
Test PD-L1 à l'initiation	55 €	Variation ± 20%	44 €	66 €	0,0%	0,0%

Parts de marché

Trois analyses de sensibilité sont conduites sur les parts de marché. La 1ère analyse de sensibilité considère une pénétration de [REDACTED] dès la 1ère année. La 2ème analyse considère une pénétration progressive sur le marché, avec [REDACTED] en année 1, [REDACTED] en année 2 et [REDACTED] en année 3.

Enfin, la dernière analyse de sensibilité teste la place du bévacicumab en France.

Dans le scénario sans pembrolizumab : le % de bévacicumab est déterminé sur base de la répartition de bévacicumab chez les patientes CPS≥1 issues de l'essai KEYNOYE 826 (63,1%).

Dans le scénario avec pembrolizumab : une hypothèse de diminution du % de bévacicumab de [REDACTED] par rapport au scénario sans pembrolizumab est appliqué à la première année dans le bras pembrolizumab + chimiothérapie + bévacicumab par rapport au bras pembrolizumab + chimiothérapie afin de simuler l'impact du pembrolizumab sur les parts de marché du bévacicumab dans l'association. En

années 2 et 3,

La répartition du bévacicumab entre les bras chimiothérapie et chimiothérapie + bévacicumab reste identique au monde sans pembrolizumab.

Ces parts de marché sont présentées ci-dessous :

Tableau 40. Parts de marché de l'analyse de sensibilité en scénario (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)

Scénario sans pembrolizumab
Année 1	Année 2	Année 3
chimiothérapie
chimiothérapie + bévacicumab
Total	100,00%	100,00%	100,00%
Scénario avec pembrolizumab
Année 1	Année 2	Année 3
pembrolizumab + chimiothérapie
Pembrolizumab + chimiothérapie + bévacicumab
chimiothérapie
chimiothérapie + bévacicumab
Total	100,00%	100,00%	100,00%

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 24/05/2022) ;
- Rapports techniques et modèles Excel (version 24/05/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 05/09/2022 ;
- Rapports techniques et modèles Excel actualisés à la suite de l'échange technique (version actualisée 05/09/2022).

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.
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Certaines questions formulées dans l'analyse de l'efficacité peuvent également s'appliquer à l'analyse d'impact budgétaire. Le cas échéant, il est attendu une homogénéisation entre ces deux analyses.

1. Le modèle Excel de l'analyse d'impact budgétaire est complexe (multiplication des feuilles, des formules) et ne permet pas une bonne manipulation du modèle. Il est attendu une simplification de ce modèle et une homogénéité entre le modèle et ce qui est renseigné dans le dossier d'impact budgétaire (notamment les comparateurs qui semblent différer).
2. Contexte et pathologie Pouvez-vous indiquer pour le pembrolizumab :
- a) Le coût du traitement annuel ?
- b) La dépense moyenne par patient et par an ?
- c) Le chiffre d'affaires de l'indication évaluée (à 2 ans) ?
- d) Le chiffre d'affaires toutes les indications confondues (à 2 ans) ?
- e) Le prix en Allemagne ?
3. Pouvez-vous expliquer le croisement des courbes de Kaplan-Meier observé sur la survie post-progression (SPP), notamment au regard du nombre de censures et décrire davantage ce critère ? Il est attendu une discussion de l'impact de ce croisement sur la modélisation.
4. Dans quelle mesure est-il plausible de considérer que l'évolution de la maladie ainsi que sa prise en charge (comparateurs, suivi etc) ne diffèrent pas en fonction du statut de la maladie (i.e rechute/persistant versus métastatique) ?

Choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

4. Pouvez-vous davantage discuter de l'horizon temporel considéré dans le modèle (i.e. 10 ans) au regard du taux de survie à 5 ans de 15% pour le stade métastatique IVB et inférieur à 5% pour les patientes avec une tumeur persistante ou en rechute, et une médiane de survie ne dépassant pas 17 mois ? Sauf argument contraire (autre que l'âge, l'avis d'AVASTIN et le pourcentage de patientes vivantes à la fin de la simulation), il est attendu une réduction de l'horizon temporel.

Population d'analyse et analyses en sous-groupes

5. Des analyses en sous-groupes semblent avoir été conduites dans l'essai pivot KEYNOTE-826 notamment sur les facteurs de stratifications suivants : le stade métastatique au diagnostic (Oui vs. Non), le statut PD-L1 CPS (<1 vs. 1 à <10 vs. ≥10), et l'utilisation du bévacycizumab (Oui vs. Non), dont les résultats ne sont pas présentés dans le rapport technique :
- a) Pouvez-vous présenter ces résultats, ainsi que les forest plots ? Ces éléments devront être discutés au regard de l'absence d'analyse en sous-groupe dans le dossier économique.

Explication : les arguments apportés dans le dossier afin de justifier l'absence d'analyse en sous-groupe ne sont pas suffisants. Par exemple Il est mentionné dans le rapport « la cohérence du bénéfice de l'association pembrolizumab + sel de platine + paclitaxel avec ou sans bévacycizumab sur la SSP et

la SG par rapport au sel de platine + paclitaxel avec ou sans bévacicumab dans l'ensemble des principaux sous-groupes évalués dans la population de patientes avec des tumeurs PD-L1 positives CPS ≥ 1 », sans aucune démonstration scientifique.

- b) Il est mentionné page 69 du rapport technique une « homogénéité des comparateurs dans toutes les sous-populations potentielles ». Il est attendu une discussion approfondie sur ce point.
- c) En fonction des réponses apportées, une analyse en sous-groupe selon l'utilisation du bévacicumab est attendue.

Comparateurs

6. Pouvez-vous davantage discuter de la transposabilité concernant la répartition et la composition des traitements du bras comparateur à celles observées en pratique courante française (bévacizumab ; carboplatine/cisplatine) ? Si une différence est observée, dans quelle mesure cela a-t-il un impact sur l'efficacité et la tolérance ?

Explication : l'étude KANTAR Health montre une utilisation du protocole bévacicumab + sels de platine + paclitaxel à hauteur de 34,4% et l'association sels de platine + paclitaxel à hauteur de 56%, alors que dans l'essai la proportion de ces protocoles semble être inversée (bévacizumab en association à la chimiothérapie est utilisé à hauteur de 63,1% dans la population CPS > 1). De plus, aucune information n'est donnée sur l'utilisation du cisplatine et de la carboplatine en pratique réelle française.

7. Positionnement du bévacicumab dans l'arsenal thérapeutique. Pouvez-vous :

- a) justifier la constitution d'un seul bras comparateur dans l'essai KEYNOTE-826, sans distinction du bévacicumab ?
- b) expliquer sur quels critères se décident l'administration ou non du bévacicumab dans l'essai et en pratique courante française ?
- c) démontrer qu'aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance n'est constatée entre les chimiothérapies sans et avec l'administration du bévacicumab dans les 2 bras de l'essai KEYNOTE-826 ? Les éléments de la littérature pourront également servir à la discussion, notamment les résultats de l'étude GOG-0240 qui semble montrer une efficacité différente en fonction de l'utilisation du bévacicumab, que ce soit au niveau de la SSP et la SG.

8. Positionnement du topotécan dans l'arsenal thérapeutique :

- a) Le bévacicumab dispose d'une AMM chez les adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique, en association au paclitaxel et au cisplatine (ou en association au paclitaxel et au topotécan chez celles ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine). Quelle est la proportion de patientes en pratique courante qui ne peut pas recevoir de traitement à base de sels de platine ?
- b) Au vu du libellé d'AMM de pembrolizumab qui ne précise pas le type de chimiothérapie, est-il attendu l'utilisation du pembrolizumab en association avec une chimiothérapie autre que celle présentée dans l'essai telle que le topotécan ? Par ailleurs l'AMM ne précise pas si le pembrolizumab sera administré aux patients non éligibles aux sels de platine et/ou paclitaxel.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

9. **Concernant la transposabilité de la population simulée à la population française qui sera traitée**

- a) Les seuls éléments fournis ne permettent pas de vérifier la transposabilité, il est attendu davantage d'élément et de discussion.
- b) Il est également attendu une comparaison et a minima une discussion sur d'autres caractéristiques telles que le statut fumeuses/non fumeuses, les soins antérieurs et la distribution du cisplatine/carboplatine, comme recommandé par les experts de votre comité scientifique.
- c) Le comité d'expert a évoqué d'autres sources, telles que l'essai GOG-0240 ou le registre de Côte-d'Or. Il est attendu une présentation et une comparaison des populations avec celle de l'essai KEYNOTE-826.
- d) Pouvez-vous discuter de la différence observée entre la proportion de patientes au stade métastatique dans l'essai (21%) et celle diagnostiquée d'emblée IVB en pratique courante française (3,5%) et l'impact attendu sur les résultats ?
- e) Pouvez-vous décrire et discuter les caractéristiques cliniques et démographiques des patientes françaises incluses dans l'essai KEYNOTE-826 (âge, ECOG, stade de la maladie, lignes antérieures, traitements reçus en 1er ligne ect) ?

10. D'une façon générale, est-ce que le pembrolizumab sera administré en pratique courante à des patientes non incluses dans l'essai du fait de critères d'exclusion ? En particulier, contrairement à l'essai clinique où le statut ECOG > 1 était un critère d'exclusion, l'AMM du pembrolizumab ne précise pas cette restriction. Est-il attendu que le pembrolizumab soit prescrit chez des patientes avec un état de santé plus dégradé en vie réelle que dans l'essai ? Si oui, pouvez-vous discuter l'impact du statut ECOG sur les résultats du modèle ?

Choix et structure du modèle

11. **Un modèle semi-Markovien à 3 états de santé a été réalisé, impliquant que la probabilité de rester dans un état dépend de la durée passée dans cet état ainsi que du temps. Pouvez-vous apporter plus d'éléments justifiant la réalisation d'un modèle semi-markovien, en expliquant notamment :**

- a) la manière dont le modèle intègre le temps (en précisant davantage les deux échelles de temps considérés, à savoir la durée du suivi et le temps de séjour, s'il s'agit d'un modèle non homogène) ;
- b) la manière dont est pris en compte la transition de l'état SSP vers l'état décès ?

Explication : la transition de l'état SPP à l'état décès ne semble pas prendre en compte explicitement le temps, mais uniquement la durée passée dans cet état (1-SPP). D'une manière générale, il est attendu davantage de précision sur la manière dont le modèle intègre le temps (durée de simulation, possibilité de récurrence, mode discret ou continu de progression dans le temps), modèle homogène ou non homogène etc.

13. **La SG a été modélisée par l'intermédiaire du temps jusqu'à progression, de la SSP, et de la SSP issus de l'essai KEYNOTE-826. Le modèle de Markov est particulièrement adapté pour remédier aux problèmes d'immaturité des données, en permettant d'intégrer notamment des données externes de mortalité en population générale ou spécifique à la maladie respectivement pour les états avant ou après la progression.**

- a) Pouvez-vous justifier l'absence de recours aux données externes pour remédier au problème d'immaturité des données de survie globale ?

- b) Les données de l'essai étant finalement retenues dans le modèle, pouvez-vous expliquer en quoi l'utilisation d'un modèle semi-Markov permet de remédier à l'immaturation des données par rapport à un modèle d'aire sous la courbe ?
- c) En quoi le modèle semi-markovien permet de remédier au problème d'immaturation de données puisque ce sont ces données qui sont renseignées dans le modèle ?

14. Un modèle semi-markovien a l'avantage de permettre de simuler plusieurs lignes de traitement: pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous pas considéré cette possibilité ?

Probabilités de transition

15. Pouvez-vous présenter un tableau récapitulant les probabilités de transitions intégrées dans le modèle et indiquer leur emplacement dans le modèle Excel ?

Hypothèses d'extrapolation

16. Concernant l'extrapolation de l'effet traitement, il est fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel en analyse de référence. Il s'agit d'une hypothèse forte non suffisamment justifiée :

- a) Au regard de la durée de l'horizon temporel par rapport à la faible durée de suivi médian de l'essai (18,2 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab et de 16,3 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie ± bévacicumab), la rémanence de l'effet traitement jusqu'à la fin de la simulation est à justifier à partir de données cliniques robustes dans l'indication visée, et jusqu'à 10 ans.
- b) Sauf arguments scientifiques et cliniques contraires, et en fonction de l'impact sur le RDRC, il est attendu la modification de cette hypothèse en analyse de référence. L'analyse de sensibilité en scénario fournie avec un maintien de l'effet jusqu'à 5 ans est d'ailleurs peu informative (cf 33).

17. Pouvez-vous davantage justifier l'utilisation d'une même loi pour les extrapolations des courbes de survie (notamment au regard du mécanisme d'action différent, de l'hypothèse d'un effet traitement maintenu pour les immunothérapies, de l'allure des courbes de Kaplan-Meier, de la plausibilité clinique etc.) ?

Événements intercurrents

18. Pouvez-vous discuter de la transposabilité des traitements post-progression observés dans l'essai avec la pratique courante réelle ? Une explication des différences éventuelles est attendue.

19. Pouvez-vous justifier davantage la sélection des événements indésirables (EI) **toutes causes** ? Il est attendu a minima une analyse de sensibilité retenant les EI liés aux traitements.

20. Conformément au protocole de l'étude KEYNOTE-826 les patientes pouvaient recevoir un maximum de 35 cycles, cependant le RCP mentionne la poursuite du traitement par pembrolizumab jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. De plus, il est observé dans l'essai que 33% des patientes n'ont pas progressé dans le bras pembrolizumab à 24 mois. Est-il attendu en pratique courante la poursuite du traitement jusqu'à progression (ou au-delà de 35 cycles), tant que le bénéfice clinique s'observe ?

21. Conformément au protocole de l'étude KEYNOTE-826 les patientes pouvaient recevoir un maximum 6 cycles à base de sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et paclitaxel. Néanmoins, si le bénéfice clinique se maintenait et après consultation du sponsor, la chimiothérapie pouvait être poursuivie au-delà de 6 cycles. Pouvez-vous préciser la proportion de patientes ayant poursuivie le traitement au-delà de 6 cycles ? En pratique courante, est-ce que les chimiothérapies sont poursuivies plus

longtemps en cas de tolérance acceptable ? Pouvez-vous discuter de l'éventuelle sous-estimation de l'efficacité mesurée dans l'essai et son impact sur les résultats ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

22. Le questionnaire EQ-5D-5L a été administré aux patientes dans l'étude KEYNOTE-826. Un ajustement sur l'âge des patientes a été inclus dans le modèle, d'après les données disponibles dans la publication Szende et al. 2009 valorisées en EQ-5D-3L. Pouvez-vous discuter l'impact de la combinaison de valeurs de scores d'utilité issues de questionnaires différents ? Dans le cas où l'impact ne serait pas quantifiable, l'utilisation d'une méthode homogène serait à privilégier.

23. La désutilité associée aux EI est une désutilité moyenne et non spécifique à chaque EI :

- a) Il est attendu plus d'explication sur la méthode de calcul de la désutilité moyenne liée aux EI et son intégration dans le modèle ?
- b) Cette méthode est valide uniquement si la collecte des questionnaires de qualité de vie a bien été réalisée au moment de la survenue des événements indésirables retenus. Pouvez-vous apporter des éléments de discussion sur ce point ? Sauf démonstration robuste, il est attendu l'utilisation des données de la littérature en analyse de référence.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Concernant l'actualisation des coûts, veuillez justifier l'application de l'inflation à l'année 2021 ? Merci d'actualiser les coûts en euros 2022 (en utilisant les taux mensuels disponibles à date), ou de justifier que le changement d'année a un impact limité.

25. Pouvez-vous mettre à jour les coûts avec l'ENCC 2019 disponibles depuis plusieurs mois ?

26. Concernant la prise en compte d'une intensité de dose relative, pouvez-vous :

- a) expliquer davantage les raisons d'un décalage entre le nombre de cycles réels et prévus ;
- b) sauf argument contraire recevable, il est attendu la prise en compte d'une intensité de dose relative égale à 100% en analyse de référence. En effet, la durée de traitement est informée par la courbe de Kaplan Meier (avec une règle d'arrêt de traitement), et cette considération pourrait impliquer un double comptage.

27. Concernant le coût de suivi, pouvez-vous :

- a) confirmer qu'aucune autre source de données n'aurait permis d'informer la prise en charge dans l'indication évaluée en France ?
- b) fournir les résultats de l'enquête auprès des cliniciens et documenter la méthode de recueil et le choix des ressources consommées ?

28. Pouvez-vous justifier la valorisation du coût lié au décès uniquement à l'hôpital et non en ambulatoire, en HAD, ou en SSR ?

29. Veuillez présenter la durée moyenne de traitement ultérieur en 2e ligne observée dans l'essai KEYNOTE-826 ? Et justifier l'utilisation dans le modèle d'une durée moyenne des traitements de l'ensemble des lignes (125 jours) ? Quel est l'impact de ce choix sur les résultats ?

VALIDATION

30. Pouvez-vous présenter au sein d'un même graphique les différentes courbes des critères d'efficacité (SSP, TTP, SPP et SG) ? De plus, une comparaison graphique des extrapolations sur tout l'horizon temporel avec les données de la littérature publiées est attendue.
31. Pouvez-vous présenter l'étude GOG-0240 (design, objectif, indication, population etc.) et comparer les critères d'inclusion/exclusion et le statut CPS avec l'étude KEYNOTE-826, et discuter de l'impact des éventuelles différences sur l'exercice de validation externe ?
32. Pouvez-vous préciser la méthode de pondération appliquée aux patientes de l'étude GOG-0240 sur le pourcentage de patientes ayant reçu du bévacicumab en explicitant le calcul notamment à l'aide d'un exemple ?
33. **Sauf erreur de notre part, une validité croisée est possible avec le dossier d'efficience AVASTIN (HAS, 2016). Les choix structurants, méthodologiques ainsi que les résultats (coûts, utilités, ect...) sont disponibles et visibles dans l'avis d'efficience.**

ANALYSES DE SENSIBILITE

34. **D'après le tableau 76 du rapport technique ainsi que de l'onglet « paramètre » du modèle, il apparaît qu'aucun paramètre d'efficacité (ex. probabilités de transition) n'est intégré dans l'analyse de sensibilité déterministe, merci de rajouter ces paramètres dans l'analyse.**
35. Pouvez-vous justifier le choix des distributions utilisées dans les analyses de sensibilité probabiliste notamment pour les coûts ?
36. Concernant l'analyse de sensibilité appliquant un effet de traitement constant jusqu'à 5 ans :
- a) Cette hypothèse repose sur des études menées dans d'autres cancers : dans quelle mesure est-il plausible de transposer cette observation au cancer du col de l'utérus (prognostic de la maladie, population, traitement etc.) ?
- b) Cette analyse de sensibilité est insuffisante. En effet il est attendu des analyses de sensibilité simulant les trois hypothèses suivantes (telle que définies dans le guide) : un effet traitement relatif nul après la période d'observation, un effet traitement relatif nul après la durée de traitement, un effet traitement relatif décroissant dans le temps.
37. Dans l'analyse de sensibilité utilisant les désutilités issues de la littérature :
- a) Pour les EI non documentés, il est fait une hypothèse de « désutilité moyenne des EI de la publication ». De quelle publication s'agit-il ?
- b) Pourquoi ne pas avoir appliqué de désutilité associée à la diminution du nombre de globules blancs, de neutrophiles, et de paquettes, alors qu'une désutilité issue de la littérature est intégrée pour les troubles hématologiques suivants : anémie, leucopénie, et thrombocytopénie.

PRESENTATION DES RESULTAT

38. Une discussion rigoureuse est attendue sur la portée des résultats de l'analyse d'efficience au regard du comparateur unique constitué ou non du bévacicumab ?

Explication : il est attendu une discussion notamment sur la possibilité que les différentes options associées ou non à bévacicumab soit sur la frontière d'efficience, ou non, à partir d'une présentation et d'une analyse des connaissances actuelles sur son efficacité et sur son coût.

39. Il est attendu davantage de discussion sur la différence des résultats entre le modèle de Markov et le modèle d'aire sous la courbe.

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Population cible et population rejointe

40. Existe-t-il des données permettant de valider le pourcentage de patiente ayant un CPS ≥ 1 en vie réelle ? Il est également attendu des analyses de sensibilité sur ce pourcentage ?

41. Pouvez-vous fournir des éléments expliquant les projections de patientes traitées par pembrolizumab que vous présentez, en particulier selon l'utilisation ou non du bévacizumab (études de marché, bases de données interrogées et extrapolées, données observées à l'étranger, diffusion calquée sur un produit similaire...).

Explication : dans l'onglet « Market Share » est intégré une utilisation de [] pour pembrolizumab + chimiothérapie et de [] pour pembrolizumab + chimiothérapie + bévacizumab.

Analyse de sensibilité

42. Pouvez-vous intégrer les données de survie (ex. probabilités de transition) dans l'analyse de sensibilité déterministe ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier et graphique des résidus de Schoenfeld de la SSP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	35
Figure 2 Graphiques des risques cumulés (échelle linéaire) et des logarithmes des risques cumulés de la SSP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	35
Figure 3 Test de Chow pour la SSP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	36
Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier et graphique des résidus de Schoenfeld de la TTP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	37
Figure 5 Graphiques des risques cumulés (échelle linéaire) et des logarithmes des risques cumulés de la TTP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	37
Figure 6 Test de Chow pour la TTP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	38
Figure 7 Courbes de Kaplan-Meier et graphique des résidus de Schoenfeld de la SPP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	39
Figure 8 Graphiques des risques cumulés (échelle linéaire) et des logarithmes des risques cumulés de la SPP (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	39
Figure 9 Durée de traitement de pembrolizumab – bras Pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	42
Figure 10 Durée de traitement de paclitaxel et des sels de platines – bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	42
Figure 11 Durée de traitement de paclitaxel et des sels de platines – bras chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	43
Figure 12 Durée de traitement de bévacizumab – bras pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	43
Figure 13 Durée de traitement de bévacizumab – bras chimiothérapie ± bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	44
Figure 14 : Population cible (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	54
Figure 15 : Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de pembrolizumab en France dans l'indication d'intérêt (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	55

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11

Tableau 6 Options thérapeutiques envisagées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	31
Tableau 7 Synthèse des choix structurants et analyses de sensibilité associées (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	31
Tableau 8 Comparaisons entre les patientes de la KEYNOTE-826 (PD-L1 (CPS ≥ 1)) et l'étude de pratique courante (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	32
Tableau 9 Caractéristiques à l'inclusion des patientes CPS ≥ 1 et des patientes françaises CPS ≥ 1 de l'essai KEYNOTE-826 (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	33
Tableau 10 Définition des probabilités de transition (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	34
Tableau 11 Critères AIC et BIC – bras pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	36
Tableau 12 Critères AIC et BIC – bras Placebo + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	36
Tableau 13 Critères AIC et BIC – bras pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	38
Tableau 14 Critères AIC et BIC – bras Placebo + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	38
Tableau 15 Critères AIC et BIC – bras pembrolizumab + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	39
Tableau 16 Critères AIC et BIC – bras Placebo + chimiothérapie $\pm$ bévacizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	40
Tableau 17 Seuils de sélection et la fréquence d'EI modélisés (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	40
Tableau 18 Occurrence des EI retenus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	40
Tableau 19 Patientes ayant progressé et qui reçoivent un traitement ultérieur (2L et plus) (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	44
Tableau 20 Distribution des traitements post-progression (2ème ligne) inclus dans la modélisation (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	45
Tableau 21 Durées de traitement par ligne ultérieures – KEYNOTE-826 (patientes CPS ≥ 1) (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	45
Tableau 22 Taux de réponse aux questionnaires issues de l'étude KEYNOTE-826 (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	45
Tableau 23 Résultats de MMR sur les données d'utilité EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-826, valorisées par la matrice de pondération française – Modèle avec état de santé et EI (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	46
Tableau 24 Désutilités liées aux EI spécifiques obtenues de la littérature – Analyse de sensibilité (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	46
Tableau 25 Coût d'acquisition du pembrolizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	47

Tableau 26 Coût d'acquisition du bévacicumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	47
Tableau 27 Coût d'administration inclus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	48
Tableau 28 Coûts de transport (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	48
Tableau 29 Synthèse des coûts de suivi (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	48
Tableau 30 Coûts de prise en charge des EI (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	49
Tableau 31 Traitements de seconde ligne et plus inclus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	50
Tableau 32 Validité interne (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	51
Tableau 33 Validité externe (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	52
Tableau 34 : Traces de Markov (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	56
Tableau 35 : Détail du coût du test PD-L1 (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	56
Tableau 36 Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans pembrolizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	56
Tableau 37 Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec pembrolizumab (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	57
Tableau 38 . Impact budgétaire (IB) par année et par traitement relatif à l'introduction de pembrolizumab dans la prise en charge de l'indication évaluée (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	58
Tableau 39 Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	58
Tableau 40. Parts de marché de l'analyse de sensibilité en scénario (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022)	60

Références bibliographiques

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 1 avr 2020;38(4):413-25.

Avis de la CEESP - Avastin - Cancer du col de l'utérus. 2016.

Defossez et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019;

HAS. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. Juillet 2010

Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>

Abréviations et acronymes

ACE	Étude coût-efficacité
ACU	Étude coût-utilité
AUC	Area Under the Curve (i.e modèle de survie partitionnée)
AV	Année de vie
CCU	Cancer du col de l'utérus
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
EI	Événement indésirable
HAS	Haute Autorité de santé
HPV	Papillomavirus humain
HR	Hazard Ratio
KM	Kaplan Meier
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie Globale
SPP	Survie post progression
SSP	Survie sans progression
ToT	Time on Treatment (i.e. temps jusqu'à arrêt du traitement)
TTP	Time-to-progress (i.e. temps jusqu'à progression)

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr