



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Keytruda (Pembrolizumab)

Traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète

Validé par la CEESP le 13 décembre 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	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	31
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	35
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	39
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	39
4.1.1. Modélisation	39
4.1.2. Validation	46
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	50
4.1.5. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation	57
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	66
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	66
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	66
5.1.2. Méthode et hypothèses	67
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	69
5.2.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	69
Table des annexes	72
Table des illustrations et des tableaux	79
Références bibliographiques	81
Abréviations et acronymes	82

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 – décembre 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 l'utilisation de pembrolizumab en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète ainsi qu'aux adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète ou mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Le périmètre de l'évaluation économique est limité aux patients atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC et est plus restreint que la demande de remboursement qui elle correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 22/06/2022 en procédure centralisée. L'extensions chez les patients adolescents de 12 ans et plus au stade III et dans le mélanome avancé (non résécable ou métastatique) concernent des indications déjà autorisées et prises en charge par la solidarité nationale chez l'adulte. Elles ne sont pas de nature à modifier les résultats des précédentes analyses d'efficience (selon l'INCa, le mélanome reste exceptionnel avant l'âge de 20 ans) et sont capturées dans le modèle en cas de rechute des stades IIB et IIC.

L'industriel estime la population cible à 1 494 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et prix limite de vente en vigueur était de 2 647,04 € TTC par flacon de 100 mg soit 5 294,08 € TTC, à la dose recommandée de 200 mg toutes les 3 semaines (J.O. n°0271 du 22/11/2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- Un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante par rapport à la surveillance active (ASMR II) ;
- un RDCR de 33 110 €/QALY versus la surveillance active au prix de 2 647,04 € retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de 2 647,04€ retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Keytruda (Pembrolizumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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 qu'une étude est en cours d'évaluation à l'EMA et est susceptible de donner lieu à une extension d'indication concernant le cancer du poumon de stade précoce.

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

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

1.1.2. 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 2 réserves importantes relatives à l'intégration des données cliniques au sein des états « sans récurrence », « récurrence loco-régionale » et au sein de l'état « métastases à distance » et 4 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves)

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sur un horizon temporel de 30 ans, au prix public TTC de 2 647,04 € et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience du pembrolizumab dans l'indication visée conduit à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 27 258 € versus la surveillance active ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 1,06 pour les années de vie gagnées (AVG) et de 0,82 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) versus la surveillance active ;
- un RDCR de 25 706 €/AVG et de 33 110 €/QALY versus la surveillance active.

L'analyse de sensibilité déterministe montre une faible variabilité du RDCR.

La probabilité que pembrolizumab soit coût-efficace est de 80 % à partir d'une disposition à payer de 100 000 €/QALY.

Toutefois, bien que l'incertitude explorée au travers des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste soit relativement limitée, il existe une incertitude non quantifiable sur l'estimation des probabilités de transitions. Cette incertitude est liée :

- à l'intégration d'un effet traitement selon le type de récurrence sans que ce soit un critère de jugement de l'essai ;
- à l'extrapolation des données spécifiques à chaque type de récurrence se fondant sur des données immatures ;
- à l'extrapolation des données faisant l'hypothèse d'un risque constant de décès après récurrence, imposée par la structure du modèle.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est de documenter l'impact budgétaire lié à l'introduction de pembrolizumab dans le panier des soins remboursables, en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents de 12 et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

Les données d'efficacité retenues pour conduire cette analyse d'impact budgétaire sont celles retenues dans le modèle d'efficience ainsi tout comme l'analyse de l'efficience la méthode sur laquelle repose

l'évaluation de l'impact budgétaire de pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes relatives à l'intégration des données cliniques au sein des états « sans récurrence », « récurrence loco-régionale » et au sein de l'état « métastases à distance » (cf. tableau de synthèse).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix public du pembrolizumab, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, la mise à disposition du pembrolizumab dans la nouvelle indication revendiquée générerait un impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients par pembrolizumab sur un horizon temporel de 5 ans, soit une augmentation de 37 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.

Dans l'environnement où pembrolizumab n'est pas utilisé dans cette indication, le total cumulé de la dépense à 5 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût de traitement des récurrences métastatiques, qui représente 79 % des dépenses totales. Dans l'environnement où pembrolizumab est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 5 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition du pembrolizumab en adjuvant, qui représente 41 % des dépenses totales.

L'analyse déterministe réalisée montre que le paramètre dont la variabilité a le plus d'impact est l'incidence du mélanome définissant la population cible avec des variations de l'ordre de +/- 20 %.

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 retenu dans la modélisation, le pembrolizumab dans l'indication visée est associé à un RDCR de 33 110 €/QALY versus la surveillance active sur 30 ans ;
- La probabilité que pembrolizumab soit coût-efficace est de 80 % à un seuil de disposition à payer de 100 000 €/QALY ;
- D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition de pembrolizumab dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur 5 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par pembrolizumab, représentant une augmentation de 37 % dans cette indication et dont le coût du pembrolizumab représente 41 % du coût total de la prise en charge.
- Le coût total de l'introduction de pembrolizumab est principalement porté par le coût d'acquisition du produit. À titre indicatif, et toutes choses égales par ailleurs, lorsque le prix de pembrolizumab baisse de 25% le RDCR baisse de 65% (11 690 €/QALY) et pour une baisse de 40% et 50% le pembrolizumab devient dominant.
- Au regard de l'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique mis à disposition des prescripteurs, les patients atteints d'un mélanome sont traités par plusieurs lignes de traitement. Cette évolution pose la question de l'évaluation de l'efficacité des séquences de traitement. En effet, contraint par la disponibilité des données cliniques, une modélisation ne tenant pas compte de l'utilité et de l'efficacité des traitements reçus au stade loco-régional et métastatique chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant actif génère une incertitude structurelle.
- L'évaluation de l'efficacité d'un traitement en adjuvant qui remonte de ligne soulève plusieurs problématiques. Il réside notamment une incertitude quant à la proportion des patients qui seront effectivement guéris que ce soit à un stade avancé ou précoce. L'analyse en scénario intégrant une guérison entre 5 et 10 ans avec une réduction du risque de récurrence de 95% proposée par l'industriel montre un impact important sur le RDCR en faveur de Pembrolizumab.

Une modélisation intégrant la guérison des patients basée sur des données robustes semble nécessaire pour documenter l'efficacité des traitements adjuvants.

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 :

- L'efficacité des séquences de traitement ;
- La proportion de patients guéris

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	-	+	++
Modélisation			
Le choix de ne pas prendre en compte les événements indésirables spécifiques aux lignes ultérieures n'est pas représentatif de la pratique clinique courante.	-		
La structure du modèle choisi est discutable au regard des données cliniques disponibles		+	
L'hypothèse simplificatrice de proportionnalité des risques des traitements au stade métastatique n'est pas acceptable.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Le recueil des désutilités dans l'essai ne permettant pas de documenter la désutilité spécifique à chaque EI au moment de sa survenue, l'utilisation de cette source de données est discutable. De plus, l'application d'une désutilité moyenne n'est pas homogène avec la méthode de valorisation des coûts qui est spécifique à l'EI.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée. Dans ce contexte, la distribution des traitements adjuvants reçu dans l'état « récurrence loco-régionale » observée au sein de l'essai Keynote-716, et non celle de l'étude Kantar health, aurait dû être privilégiée en analyse de référence.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
L'équation présentée par l'industriel permettant d'estimer la variation du RDCR en fonction du prix de pembrolizumab est erronée. Elle a cependant été corrigée par la HAS.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
La structure du modèle choisi est discutable au regard des données cliniques disponibles		+	
L'hypothèse simplificatrice de proportionnalité des risques des traitements au stade métastatique n'est pas acceptable.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Pembrolizumab, 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. La dose recommandée de pembrolizumab chez l'adulte est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La dose recommandée de pembrolizumab en monothérapie chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg), toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
Laboratoire	MSD
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 22/06/2022 KEYTRUDA, en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou de stade III, ayant eu une résection complète. KEYTRUDA, en monothérapie, dans le traitement des patients [...] et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
Indication demandée au remboursement	– en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète ; – en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante – II par rapport à la surveillance active
Statut particulier	NA
ATU ou RTU	NA
Prix publié au J.O. (si extension ou renouvellement)	Coût pour une dose de 200 mg : 5 294,08€ TTC
Population cible	Population cible : 1 494 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 72 780,36 € TTC par patient sur 5 ans €
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : [] (en année 1) ; [] (en année 2) ; [] (en année 3) ; [] (année 4) ; [] (année 5) ; [] au total cumulé sur 5 ans.
CA annuel	CA toutes indications confondues : [] d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : commercialisé et remboursé à 100 % Espagne : non commercialisé ; Italie : non commercialisé ;

Pays-Bas : non commercialisé ;
Royaume-Uni : remboursé.

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
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de Keytruda est le pembrolizumab. Pembrolizumab est une immunothérapie, développée pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs, en bloquant la liaison entre le récepteur PD-1 (programmed death-1) et ses ligands (PD-L1, PD-L2).
Pathologie concernée	Mélanome de stade IIB et IIC
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge thérapeutique du mélanome aux stades localisés est à visée curative. Elle repose en 1 ^{ère} intention sur une chirurgie d'exérèse de la tumeur.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	- chez les patients de stades IIB/IIC, à haut risque de récurrence, le premier traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC qui doit être systématiquement discuté ; - chez l'adolescent de 12 ans et plus, le premier traitement adjuvant du mélanome de stade IIB, IIC ou de stade III ayant eu une résection complète et le traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), au même titre que dans la population adulte.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du poumon		
KEYNOTE-091	Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy	En cours d'enregistrement l'EMA

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer l'efficacité de pembrolizumab en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant eu une résection complète, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes. Les extensions chez les patients adolescents de 12 ans et plus au stade III et dans le mélanome avancé concernent des indications déjà autorisées et prises en charge par la solidarité nationale chez l'adulte. Elles ne sont pas de nature à modifier les résultats des précédentes analyses d'efficacité (selon l'INCa, le mélanome reste exceptionnel avant l'âge de 20 ans) et sont capturées dans le modèle en cas de rechute des stades IIB et IIC.	Le périmètre de l'évaluation de l'efficacité est plus restreint que la demande de remboursement qui correspond à l'AMM. La justification de l'industriel, précisant que la survenue d'un mélanome de stade III ou avancé chez un patient adolescent âgé de 12 ans et plus est extrêmement rare ne modifiant donc pas les résultats des précédentes analyses d'efficacité réalisées au sein de la population adulte, est acceptable.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (coût par QALY gagné) et analyse coût-efficacité (coût par année de vie gagnée)	L'analyse est adaptée à l'objectif.	Pas de réserve
Perspective : système de santé (assurance maladie et reste à charge pour le patient)	La perspective retenue est acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : 30 ans. L'industriel justifie ce choix au regard de l'âge moyen des patients français de l'essai KEYNOTE-716 (59 ans) et de l'espérance de vie à 60 ans dans la population générale qui est en moyenne de 28 ans pour les femmes (soit 88 ans) et de 23 ans pour les hommes (soit 83 ans). <i>Analyses de sensibilité : horizon temporel de 20 ans (RDCR +30 %), horizon temporel de 40 ans (RDCR -9 %)</i>	Acceptable	Pas de réserve
Actualisation : 2,5 % <i>Analyses de sensibilité : 0 % (RDCR -33 %), 4,5 % (RDCR +36 %)</i>	Conforme	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population d'analyse : Elle correspond à la population incluse dans l'essai KEYNOTE-716, soit les patients atteints d'un mélanome de stade IIB/IIC après résection complète de la tumeur. Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-population n'a été conduite compte-tenu des éléments suivants : – la cohérence des HRs sur la SSR et la SSMD par rapport à ceux de l'analyse principale ; – la portée non conclusive des analyses exploratoires en sous-groupes ; – l'homogénéité des comparateurs dans toutes les sous-populations potentielles.	La population d'analyse est cohérente avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique.	Pas de réserve
Options comparées Intervention évaluée : pembrolizumab Comparateurs : surveillance active Le choix des comparateurs dans cette indication repose sur les recommandations actuelles de prise en charge.	La méthode de sélection des comparateurs est acceptable	Pas de réserve
Modélisation		
Population simulée : population ITT de l'essai Keynote-716. Analyse de la représentativité : La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de deux études incluant des patients français : – L'étude d'Ecgermont et al. présentant un essai de phase III (EORTC 18081) réalisé chez des patients de 18 ans et plus, atteints de mélanome de stade II sans ganglion sentinelle et présentant une ulcération (T2b-4bN0M0 soit au stade IIA-IIC selon la classification de l'AJCC 2009), avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'interféron alpha 2b pégylé versus surveillance active ; – L'étude rétrospective de Grange et al. conduite dans 5 régions de France sur des patients atteints d'un mélanome de stade I et II. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le Tableau 6.	La population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse, et semble transposable à la population française. Cependant, l'essai a été mené, classiquement, sur des patients de score ECOG 0-1 ce qui n'est pas toujours représentatif de la vie réelle. Aucune source externe n'a permis de documenter la proportion de patients de score ECOG>1 en pratique clinique courante. Toutefois, dans le cas d'un cancer de stade précoce il n'est pas attendu une proportion importante de patients de score ECOG>1.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Modèle : Modèle semi-markovien à 4 états de santé : – Sans récurrence – Récurrence locorégionale – Métastases à distance – Décès L'industriel justifie ce choix par les arguments suivants : – Description cohérente de l'histoire naturelle de la maladie – Flexibilité du modèle semi-markovien permettant d'intégrer des données externes – Ajustement au plus proche des données disponibles permettant d'extrapoler de manière spécifique selon le type de récurrence. – Structure observée dans la littérature La structure du modèle est présentée dans la Figure 1.	Le choix du modèle est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie toutefois, au regard des données collectées dans l'essai, la structure est discutable (cf. Méthode d'estimation des probabilités de transitions)	Pas de réserve
Événements intercurrents – Durée de traitement : <i>Données de Kaplan-Meier du Time on Treatment (ToT) issues de l'essai KEYNOTE-716 pour pembrolizumab : 9,26 mois.E</i> – Effets indésirables • <i>Sélection des EI de la 1^{re} ligne de traitement :</i> Les données de tolérance utilisées dans le modèle proviennent de l'étude KEYNOTE-716. Les EI pour les bras pembrolizumab et surveillance active ont été sélectionnés sur une fréquence >1 % pour les EI de grade 3-5, les EI de grade 2+ chroniques ont également été intégrés dans le modèle. • <i>Absence de prise en compte des EI liés à une ligne ultérieure, l'industriel justifie ce choix basé sur les arguments suivants</i> - Limité la multiplicité des sources - Choix conservateurs en raison d'une diminution des coûts des lignes ultérieures • <i>Intégration :</i> - Impact sur l'utilité et les coûts pour l'ensemble des EI intégrés dans le modèle ;	Événements indésirables Bien que conservateur, le choix de ne pas intégrer les EI spécifiques aux lignes ultérieures n'est pas représentatif de la pratique clinique courante. Toutefois, il est attendu que l'impact sur le résultat soit limité dans la mesure où : – La désutilité associée aux EI est déjà intégrée dans le score d'utilité des états de santé « récurrence loco-régionale » et « métastases à distance » ; – Le coût des EI représente 1,6 % du coût total de l'état SSR ainsi l'impact économique est attendu comme limité. Arrêts de traitements Acceptable Traitements post-progression Afin d'être aligné avec les données cliniques, le retraitement par pembrolizumab au stade III est autorisé. Toutefois, au regard des avis d'experts il réside une incertitude quant à la proportion de patients qui sera effectivement retraitée en pratique clinique courante. Dans la mesure où le retraitement des patients au stade III va augmenter le	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Prise en compte des EI de grade 3-5 uniquement au 1^{er} cycle de la modélisation ; - Prise en compte des EI 2+ chroniques à chaque cycle. – Arrêts de traitement • Dans l'état « survie sans récurrence » : les patients sont traités par pembrolizumab sur une durée maximale de 1 an. • Dans l'état « récurrence loco-régionale » : les règles d'arrêt de traitement des lignes ultérieures sont définies à partir de données des essais cliniques des différents traitements. • Dans l'état « métastase à distance » : conformément aux RCP des produits, les patients sont traités par un traitement de 1^{ère} ligne jusqu'à progression puis par un traitement de 2^{ème} ligne jusqu'au décès, Seul l'ipilimumab en monothérapie en 2^{ème} ligne de traitement du stade métastatique a une durée de traitement maximale correspondant à 4 doses, conformément au RCP. – Traitement post-progression • Récurrence loco-régionale : - Les probabilités de transition à partir de l'état récurrence loco-régionale, ne sont pas distinguées selon le traitement adjuvant reçu ; - 100% des patients reçoivent un traitement adjuvant, la répartition des traitements est issue de l'étude de marché Kantar Health repondérée suite aux avis d'experts ; - Les patients ayant reçu pembrolizumab au stade II peuvent être retraités au stade III si la récurrence loco-régionale survient 18 mois après l'initiation de traitement (hypothèse cohérente avec les données cliniques). • Métastase à distance - 100% des patients à l'entrée de l'état « métastases à distance » sont traités. La répartition des traitements est issue de l'étude de marché Kantar Health et des recommandations des d'experts ; - Les patients ayant reçu pembrolizumab préalablement peuvent être retraités au stade IV si la récurrence survient 18 mois après l'initiation de traitement. Les répartitions sont présentées au sein des Tableau 8, Tableau 9 et Tableau 10.	coût total des patients recevant pembrolizumab en stade II le choix réalisé est conservateur.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : aucun retraitement par pembrolizumab au stade III (RDCR -23,0%) ; Retraitement par pembrolizumab au stade IV uniquement au sein des immunothérapies si délai de rechute >18 mois après l'initiation du traitement adjuvant au stade II (dominant) ; exclusion des EI dans le bras surveillance active (RDCR +6%) ; exclusion des EI dans les deux bras (RDCR -15%) ; repondération des EI sélectionnés sur une base 100% pour simuler la prise en compte de la totalité des EI de grade 3-4 à partir de l'essai (RDCR +0,4%) ; exclusion des 10% de patients ayant une durée de traitement supérieure à 1 an (RDCR -7%).</i>		
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 30 ans Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation : – L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée pour le SSR ainsi une modélisation indépendante est réalisée ; – Diminution de l'effet traitement graduelle sur la SSR de pembrolizumab, après 4 ans et jusqu'à la fin de l'horizon temporel ; – Les scores d'utilité sont invariants dans le temps <i>Analyses de sensibilité : Absence d'effet traitement à partir de la fin du suivi de l'essai (RDCR +236 %), Effet traitement maintenu dans le temps (RDCR -21 %)</i>	Acceptable	Pas de réserve
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Source de données : – État sans récurrence et état « récurrence loco-régionale » : L'essai phase de III KEYNOTE-716, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant pembrolizumab à la surveillance active chez des patients âgés ≥ 12 ans atteints de mélanome cutané de stade II ayant eu une résection complète à haut risque de récurrence. 976 patients ont été randomisés (randomisation 1 :1). – État « métastase à distance » : une méta-analyse en réseau (MAR) a été réalisée pour estimer l'efficacité liée à différents traitements de 1^{ère} ligne pouvant être proposés aux patients, avec l'estimation des HR (hazard ratios) de SSP et de SG par rapport au pembrolizumab.	Intégration des données cliniques au sein des états « sans récurrence » et « récurrence loco-régionale » La structure du modèle choisi est discutable au regard des données cliniques disponibles notamment sur les points suivants : – L'essai KEYNOTE-716 a démontré un effet traitement sur la SSR, critère de jugement principal de l'essai clinique, ainsi que sur la SSMD 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé. L'intégration d'un effet traitement selon le type de récurrence, ainsi que sur la SSMD à partir de l'état « récurrence loco-régionale est discutable. Toutefois, une modélisation de la SSR basée sur les risques compétitifs limite les biais d'une intégration de l'effet traitement spécifique à chaque type de récurrence. – De plus, l'extrapolation des données spécifiques à chaque type de récurrence se fonde sur des données immatures observées dans l'essai (<10 % d'événements observés depuis l'état « sans récurrence » et 33 % depuis l'état « récurrence loco-	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																								
La Figure 2 synthétise l'ensemble de sources de données utilisées dans le modèle – État survie sans récidive Trois transitions sont possibles à partir de l'état de survie sans récidive : les transitions vers les états « récidive locorégionale », « métastases à distance » et « décès ». Une estimation distincte pour chaque événement modélisé (rechute locorégionale et à distance) à partir d'une modélisation de la SSR avec risques compétitifs. La probabilité de transition de l'état « sans récidive » vers le « décès » correspond à la valeur maximale entre la probabilité estimée à partir du modèle paramétrique et la probabilité de décès de toute cause par âge et sexe selon la table de mortalité de la population française. L'extrapolation des fonctions de risque est spécifique à chaque événement observé. L'industriel a sélectionné la fonction paramétrique en se fondant sur la qualité de l'ajustement statistique (Tableau 11), l'inspection visuelle et la plausibilité clinique à long terme. L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée (Figure 2), une extrapolation indépendante des 2 bras de traitement a été réalisée, via l'application d'une fonction log-normale pour la transition vers l'état « récidive loco-régionale » et l'état « métastase à distance » (Figure 3 et Figure 4) et une fonction exponentielle vers l'état « décès ». L'extrapolation se base sur les observations présentées dans le tableau ci-dessous : <table><tr><th>n (%)</th><th>pembro- lizumab (N=487)</th><th>placebo (N=489)</th><th>Total (N=976)</th></tr><tr><td>Événements de SSR</td><td>95 (19,5)</td><td>139 (28,4)</td><td>234 (24,0))</td></tr><tr><td>1ère récidive métastatique</td><td>45 (9,2)</td><td>77 (15,8)</td><td>122 (1,0)</td></tr><tr><td>1ère récidive régionale/loco-régionale</td><td>22 (5,0)</td><td>30 (6,1)</td><td>52 (5,3)</td></tr><tr><td>1ère récidive locale</td><td>24 (4,9)</td><td>26 (5,3)</td><td>50 (5,1)</td></tr><tr><td>Décès</td><td>4 (0,8)</td><td>6 (1,2)</td><td>10 (1,0)</td></tr></table>	n (%)	pembro- lizumab (N=487)	placebo (N=489)	Total (N=976)	Événements de SSR	95 (19,5)	139 (28,4)	234 (24,0))	1ère récidive métastatique	45 (9,2)	77 (15,8)	122 (1,0)	1ère récidive régionale/loco-régionale	22 (5,0)	30 (6,1)	52 (5,3)	1ère récidive locale	24 (4,9)	26 (5,3)	50 (5,1)	Décès	4 (0,8)	6 (1,2)	10 (1,0)	régionale »). Néanmoins, le modèle intègre une diminution de l'effet traitement à partir de 4 ans limitant ainsi l'incertitude associée à ce choix. Dans ce contexte, bien que moins représentative de l'histoire naturelle de la maladie, une structure de modèle reposant sur la SSR aurait été à privilégier afin d'utiliser le critère de jugement principal de l'essai ainsi que des données reposant sur un nombre d'évènements plus important. En conclusion la méthodologie présentée est source d'incertitude dont l'impact sur les résultats est non quantifiable mais apparaît comme limité. Etat métastase à distance L'hypothèse simplificatrice selon laquelle la proportionnalité des risques des traitements du mélanome avancé serait validée n'est pas acceptable. Elle a été rejetée dans les précédent avis d'efficience publiés ayant évalués ces thérapies dans cette indication. En particulier, pour le pembrolizumab (faisant l'objet de la présente évaluation) dans le dossier soumis en 2015, cette hypothèse avait été rejetée et une méthodologie adaptée avait été conduite pour estimer les effets traitements relatifs. Ce choix est contraint par le type de modèle choisi, en effet un modèle homogène impose l'application d'un HR constant au cours du temps. L'argument de simplification du modèle n'est pas recevable dans la mesure où un modèle non-homogène aurait permis l'intégration plus réaliste d'un HR dépendant du temps. Toutefois, 2 scénarios testant une équivalence d'effet traitement à l'ensemble des traitements intégrés dans la MAR ainsi que des HR variants au cours du temps ont permis d'explorer l'incertitude associé à ce choix méthodologique montrant un impact d'environ 20 % sur le résultat. Au stade métastatique, la survie reste entachée d'une incertitude structurelle quant aux traitements qui seront effectivement administrés après un traitement adjuvant actif ainsi qu'à la proportion de patients qui seront guéris.	Réserve importante
n (%)	pembro- lizumab (N=487)	placebo (N=489)	Total (N=976)																							
Événements de SSR	95 (19,5)	139 (28,4)	234 (24,0))																							
1ère récidive métastatique	45 (9,2)	77 (15,8)	122 (1,0)																							
1ère récidive régionale/loco-régionale	22 (5,0)	30 (6,1)	52 (5,3)																							
1ère récidive locale	24 (4,9)	26 (5,3)	50 (5,1)																							
Décès	4 (0,8)	6 (1,2)	10 (1,0)																							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– État récidive locorégionale Deux transitions sont possibles à partir de l'état « récidive locorégionale » : les transitions vers l'état de « métastases à distance » et « décès ». Les données de SSMD et de SSR de l'essai KEYNOTE-716 sont utilisées. Une estimation distincte pour chaque événement modélisé (rechute locorégionale et à distance) à partir d'une modélisation de la SSMD avec risques compétitifs. Les probabilités de transition à partir de l'état récidive loco-régionale, ne sont pas distinguées selon le traitement adjuvant reçu. Les extrapolations des probabilités des transition de l'état de récidive loco-régionale à partir de l'entrée dans l'état récidive locorégionale considèrent une distribution exponentielle avec un risque constant au cours du temps, en raison du faible nombre d'événements observés (33 %). Il est à noter que le nombre de décès à partir de l'état de récidive loco-régionale n'étant pas disponible dans l'essai pour le bras pembrolizumab, cette probabilité de transition est estimée en faisant l'hypothèse conservatrice qu'elle est identique à la probabilité de transition de l'état loco-régional à l'état décès dans le bras surveillance active. Cette probabilité est appliquée de la même manière dans les deux bras de traitement. – État métastase à distance L'état métastases à distance comprend deux sous-états : métastases à distance pré- et post-progression, intégrant les résultats des traitements ultérieurs de premières et deuxième lignes, respectivement. Aucun effet de traitement adjuvant par pembrolizumab n'est observé à l'état de récidive avec métastases à distance. Pour pembrolizumab, les probabilités de transition de l'état « métastases à distance » à l'état « décès », sont dérivées à partir des données de SG et de SSP de l'essai KEYNOTE-006 (16). Une méta-analyse en réseau (MAR) a permis d'estimer des HR de SG et de SSP pour les autres traitements utilisés en 1^{ère} ligne lors d'une récidive métastatique. La vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les traitements des études incluses montre que l'hypothèse n'est pas vérifiée pour		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
l'ensemble des protocoles de traitement. La structure du modèle utilisé (semi markovien homogène) ne permet pas d'appliquer des HRs variant au cours du temps dans les sous-états de santé de récurrence métastatique (pré et post progression), ni la distinction entre deux types de HR (constant et variables au cours du temps). Les SG et SSP moyennes sont ensuite pondérées par les parts de marché spécifiques à chaque traitement pour obtenir une moyenne pondérée de la SG et de la SSP sous traitement de 1ère ligne métastatique. <i>Analyses de sensibilité : Extrapolation à partir de l'état SSR (Exponentielle) (RDCR +14 %) ; Application d'une hypothèse de guérison entre 5 et 10 ans avec une réduction du risque de récurrence de 95 % (RDCR -35 %) ; Transition de l'état RL (Données de l'essai KEYNOTE-054) (RDCR -28 %) ; Transition de l'état RL (Données de l'étude USON) (RDCR -10%) ; Mortalité de la population générale dans l'état SSR (RDCR +0,008 %) ; Mortalité de la population générale dans l'état RL (RDCR -0,003 %) ; Mortalité de la population générale dans l'état SSR et RL (RDCR +0,005 %) ; Effet traitement état MD (HR=1) (RDCR +22 %) ; Effet traitement état MD (Moyenne pondérée des HR variants) (RDCR - 21 %)</i>		
Validation		
Validation technique : l'industriel a réalisé : – une vérification des valeurs d'entrée par rapport aux documents sources ; – un test de la fonctionnalité de tous les menus et une vérification du caractère plausible des résultats ; – une exécution de toutes les analyses de sensibilité et une vérification de la cohérence des résultats. Validation interne : la validité interne du modèle a été étudiée en comparant les résultats issus de la modélisation aux données de l'essai KEYNOTE-716. Les résultats de la validité interne du modèle montrent que les taux de survie ainsi que les probabilités de transitions de l'état « sans récurrence » vers les états « récurrence loco-régionale », « récurrence avec métastase à distance » et « décès » sont comparables (moins de 3 % de variation pour chaque point de temps). La validation interne des résultats de la modélisation de la SG n'a pas pu être réalisée car les données de SG de l'essai KEYNOTE-716 n'étaient pas disponibles. (Cf. Tableau 14 et Tableau 15 dans le complément C)	Validation technique : Acceptable Validation interne : Les éléments documentant la validité interne du modèle sont clairement présentés et acceptables. Le modèle simule de façon cohérente les résultats observés dans l'essai clinique KEYNOTE-716.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Validation externe : l'industriel a réalisé une comparaison des données modélisées du bras surveillance active aux données de l'étude en vie réelle américaine US Oncology Network (USON) conduite sur une population semblable au stade IIB/IIC avec 86 % de patients non traités. (Cf. Tableau 16 dans le complément C). Validation croisée : aucune donnée de modélisation n'était à ce jour disponible dans l'indication évaluée pour mener une validation croisée.	Validation externe : Les éléments documentant la validité externe du modèle sont clairement présentés et acceptables. Le choix de documenter la validation externe à partir de l'étude USON présentant des données à 10 ans est pertinent. Les valeurs des médianes de la SSR, SSM ainsi que la SG modélisées et observée dans l'étude USON sont similaires. Les proportions de patients dans l'état SSR, SSMD ainsi qu'en vie sont également similaires entre le modèle et l'étude USON	
Estimation de l'utilité		
Sources de données et de valorisation des utilités : - Recueil de données d'utilité au cours de l'essai KEYNOTE-716 via le questionnaire EQ-5D-5L permettant de documenter les scores d'utilité des patients dans les états « survie sans récurrence » et « récurrence locorégionale ». - La durée de suivi de l'essai KEYNOTE-716 ne permettant pas de distinguer les états de pré-progression et post-progression pour les patients dans l'état « métastases à distances » l'industriel a eu recours aux données de l'essai KEYNOTE-006 afin de documenter le score d'utilités après récurrence métastatique. Les données d'utilité de l'essai KEYNOTE-006 ont été récoltées via le questionnaire EQ-5D-3L. - Au regard de la différence de version du questionnaire EQ-5D une homogénéisation des données est nécessaire. En l'absence de mapping permettant de convertir les données EQ-5D-3L en EQ-5D-5L, l'approche consistant à mapper les données EQ-5D-5L de l'essai KEYNOTE-716 en EQ-5D-3L a été retenue. Les données obtenues ont par la suite été valorisées en scores d'utilités via la matrice française de Chevalier et al. 2013. Méthode d'estimation des scores d'utilité : - Hypothèse d'une indépendance des scores d'utilité selon le traitement reçu. - Estimation à partir d'un modèle de régression à effets mixtes distinguant les différents états de santé ainsi que la survenue d'événements indésirables	Les sources de données utilisées pour informer les scores d'utilité ainsi que leur valorisation et leur prise en compte dans le modèle sont acceptables. Les désutilités intégrées dans le modèle sont issues de l'étude Keynote-716. La collecte des questionnaires de qualité de vie a été réalisée à différents temps, et non spécifiquement au moment de la survenue de l'évènement indésirable. Ainsi, l'étude Keynote-716 ne permet pas de documenter la désutilité spécifique à chacun des effets indésirables. Il est important de noter que la désutilité associée à chaque EI dépend de la gravité de ce dernier. Ainsi, l'application d'une désutilité moyenne et représentant l'ensemble des EI ne permet pas de capter correctement l'impact sur la qualité de vie des patients. Enfin, l'intégration d'une désutilité moyenne entraîne l'application d'une méthode hétérogène avec les coûts valorisés spécifiquement pour chaque EI et les résultats liés aux EI, il aurait été préférable de soumettre une approche homogène concernant ces 2 critères. Toutefois, l'analyse de sensibilité réalisée en intégrant une désutilité spécifique à chaque EI montre un impact limité sur le résultat (RCDR +2 %).	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve															
– Désutilité moyenne liée aux EI estimée à partir des données de l'essai KEYNOTE-716 Scores d'utilité estimés en analyse de référence <table border="1" data-bbox="147 341 983 780"> <thead> <tr> <th>Etat</th><th>Valeur</th><th>Source</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sans récurrence</td><td>0,88</td><td>KEYNOTE-716</td></tr> <tr> <td>Récurrence loco-régionale</td><td>0,85</td><td>KEYNOTE-716</td></tr> <tr> <td>Récurrence avec métastases à distance pré-progression</td><td>0,80</td><td>KEYNOTE-006</td></tr> <tr> <td>Récurrence avec métastases à distance pré-progression</td><td>0,69</td><td>KEYNOTE-006</td></tr> </tbody> </table> <i>Analyses de sensibilité : données de qualité de vie de Kandel et al. états DM (RDCR +3 %), données de qualité de vie de l'essai KEYNOTE-054 état LR (RDCR -1 %), désutilité issues de la littérature (RDCR +2 %), .</i>	Etat	Valeur	Source	Sans récurrence	0,88	KEYNOTE-716	Récurrence loco-régionale	0,85	KEYNOTE-716	Récurrence avec métastases à distance pré-progression	0,80	KEYNOTE-006	Récurrence avec métastases à distance pré-progression	0,69	KEYNOTE-006		
Etat	Valeur	Source															
Sans récurrence	0,88	KEYNOTE-716															
Récurrence loco-régionale	0,85	KEYNOTE-716															
Récurrence avec métastases à distance pré-progression	0,80	KEYNOTE-006															
Récurrence avec métastases à distance pré-progression	0,69	KEYNOTE-006															
Estimation des coûts																	
La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C. Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021. Une actualisation des coûts en €2021 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé issu du site de l'INSEE a été réalisée pour les données ne disposant pas de valorisation disponible pour l'année 2021. Coûts d'acquisition des traitements : les coûts ont été calculés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) unitaires en vigueur en 2022 disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires BdM-IT. La posologie du traitement est issue des recommandations du Résumé des	Traitements ultérieurs : Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée. Dans ce contexte la distribution des traitements adjuvants reçus dans l'état « récurrence loco-régionale » observée au sein de l'essai Keynote-716, et non celle de l'étude Kantar health aurait dû être privilégiée en analyse de référence.	Réserve mineure															

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Caractéristiques Produit (RCP) et correspond à ce qui était réalisé dans l'essai clinique : – Pembrolizumab : 2 647,04 €, 200mg toutes les 3 semaines. Les coûts de traitement ont été calculés à partir de la dose et de la fréquence d'administration par cycle, et ont été rapportés sur une période d'une semaine (durée du cycle du modèle). (Cf. Tableau 23 du complément C). Coût d'administration du traitement adjuvant : valorisation via l'ENC 2019 dans le secteur public et privé associé au GHM 28Z07Z « chimiothérapies pour tumeur en séances » afin d'intégrer les coûts d'administration. Au vu des taux de sondages du GHM considérés, les tarifs des GHS 2022 sont pris en compte pour le calcul du coût d'administration pondéré. L'industriel a ainsi obtenu une valorisation estimée après pondération en fonction des proportions des secteurs d'administration (public ou privé) à 392,68 € (Cf. Tableau 24 du complément C). Un coût de transport aller-retour est pris en compte pour chaque séance d'administration du traitement. Coûts de transport sanitaire : (Cf. Tableau 26 de complément C) : l'industriel a pris en compte les coûts de transport sanitaire pour les trajets vers et de l'hôpital, à chaque occurrence d'EI grave, des visites de suivi chez certains spécialistes, l'administration de traitements intraveineux et les soins palliatifs (source : cour des comptes 2016). Coûts de suivi de la pathologie : les coûts de suivi ont été valorisés à partir de la prise en charge médicale des patients en cours de suivi et valorisés à partir des tarifs de la NABM, CCAM et d'Ameli. Les détails du calcul des coûts de suivi sont présentés du Tableau 27 au Tableau 31 de la partie coût de suivi du complément C. Coûts de la prise en charge des événements indésirables (EI) : l'industriel fait l'hypothèse que 100 % des EI modélisés font l'objet d'une hospitalisation. Les coûts hors structure provenant de l'ENCC MCO-2019 dans le public et le privé ont été utilisés pour valoriser la prise en charge de ces EI. Dans les cas où les taux de sondage correspondant aux GHM étaient inférieurs à 20 % ou si l'indicateur de fiabilité ENC indiquait un échantillonnage « mauvais » ou « NC » les tarifs des GHS 2022 étaient pris en compte dans le calcul. (Cf. Tableau 32 du complément C).		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
L'industriel a également intégré les coûts relatifs à des événements indésirables chroniques de grade 2+. Ces EI ont été valorisés sur la base de recommandations et d'hypothèses qu'équivalence de prise en charge. Les sources de valorisation ainsi que les EI de grade 2+ pris en compte sont détaillés dans le Tableau 33 du complément C. Coûts de traitements ultérieurs : les traitements ultérieurs considérés ont été identifiés à partir des données de l'étude de Kantar Health ainsi que sur la base d'avis d'experts. – Chirurgie : les patients présentant une récurrence loco-régionale subissent une chirurgie d'ablation de leurs tumeurs. La valorisation de cette chirurgie est faite sur la base des GHM correspondant à une chirurgie d'exérèse du mélanome de stade III, (Cf. Tableau 34, en complément C) – Traitements médicamenteux : en cas de récurrence loco-régionale, la chirurgie d'exérèse précédemment citée pourra être accompagnée d'un traitement médicamenteux adjuvant. En cas de récurrence avec métastases à distances, les patients pourront recevoir un traitement de 1^{ère} ligne jusqu'à progression, puis un traitement de 2^{nde} ligne. Le Tableau 35 en annexe détaille les coûts associés aux différents traitements ultérieurs médicamenteux considérés. Coûts de fin de vie : valorisés via l'ENC 2019. Un coût de transport aller est pris en compte. <i>Analyses de sensibilité : aucun retraitement par pembrolizumab au stade III (RDCR -23 %), retraitement par pembrolizumab au stade IV uniquement au sein des immunothérapies si délai de rechute >18 mois après l'initiation du traitement adjuvant au stade II (dominant), intensité de la dose du traitement adjuvant = 100 % (RDCR +3 %), introduction d'une nouvelle posologie de pembrolizumab Q6W (RDCR -3%), coûts de traitements ultérieurs dans l'état LR identiques dans les deux bras (RDCR +11 %).</i>		
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants : Horizon temporel et taux d'actualisation. (Cf. Tableau 38 du complément C). Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tester l'effet de différents choix de	Les analyses de sensibilité sont correctement présentées et contribuent à documenter l'incertitude entourant le résultat.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
modélisation sur le résultat de la modélisation. Les paramètres testés portaient sur les caractéristiques des patients, l'effet traitement, les hypothèses d'extrapolation à partir de l'état SSR, les sources des données pour la transition entre les états de santé, les données de qualité de vie, les lignes ultérieures de traitement et la prise en compte des EI. (Cf. Tableau 39 du complément C). Analyse déterministe sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 20 %) ou bornes des IC95 %. Variables testées : poids moyen, paramètres d'utilité, paramètres des coûts, probabilités de transitions depuis l'état « récurrence loco-régionale » et depuis l'état « métastases à distance ». (Cf. Tableau 40 du complément C). Analyse probabiliste (liste des variables incluses, Cf. Tableau 41 du complément C). Distributions des paramètres testés : – efficacité et tolérance : distribution normale multivariée, normale, log-normale ; – scores d'utilité : distribution Bêta ; – paramètres de coûts : distribution Gamma ;		

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

Résultats de l'analyse de référence

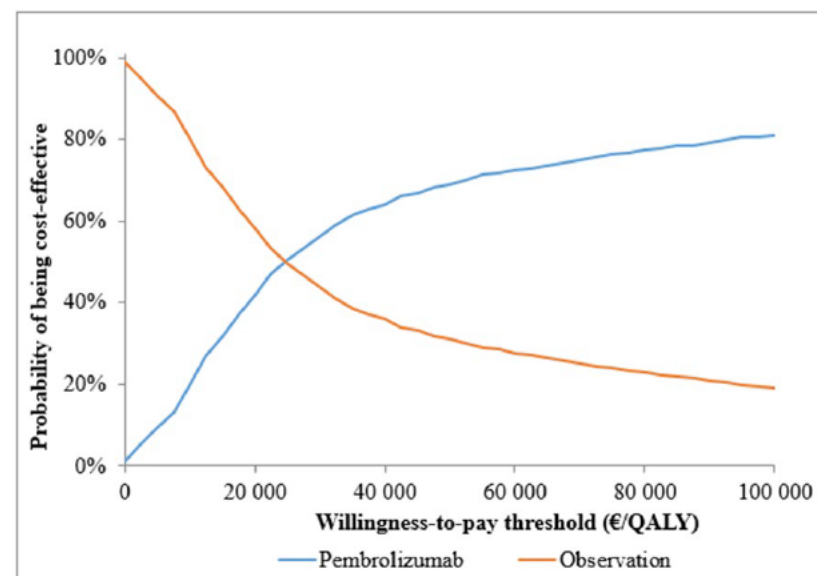
Résultats

Stratégie	Coûts (€)	AVG	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Surveillance active	228 044 €	9,25	7,50	-	-
Pembro- lizumab	255 302 €	10,31	8,33	25 706 €/AVG	33 110 €/QALY

Analyse probabiliste associée

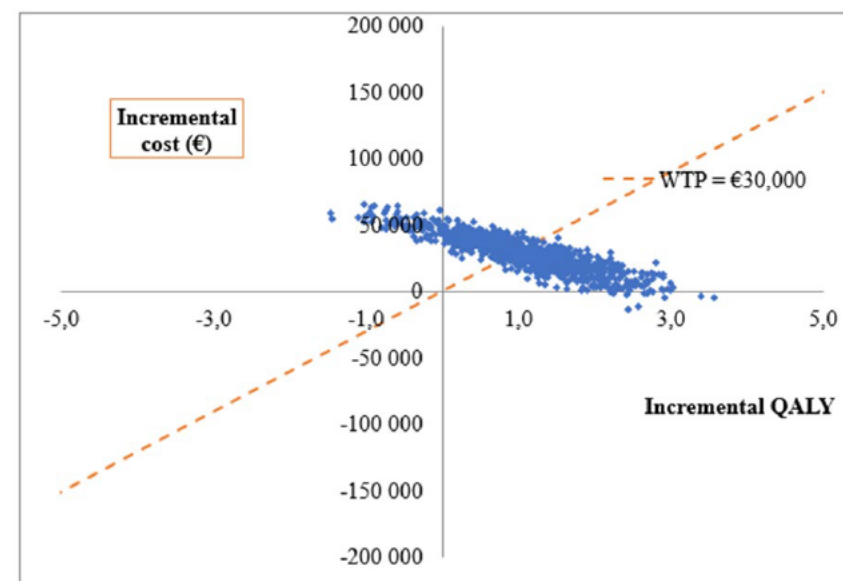
Sur un horizon temporel de 30 ans, le RDCR moyen de l'analyse de sensibilité probabiliste de pembrolizumab par rapport à la surveillance active est de 26 211 €/QALY versus 33 110 €/QALY en analyse de référence (soit un écart de -20,8 %).

Courbe d'acceptabilité



La probabilité de 80 % pour pembrolizumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 100 000 €/QALY.

Plan coût-efficacité du RDCR (1000 itérations)



Le plan coût-efficacité de pembrolizumab par rapport à la surveillance active montre que 89,7 % des couples (coûts ; QALY) se situent dans le quadrant nord-est du plan, ce qui indique un coût global et un gain de QALY plus élevés pour pembrolizumab par rapport à la surveillance active.

Variation du RDCR en fonction du prix

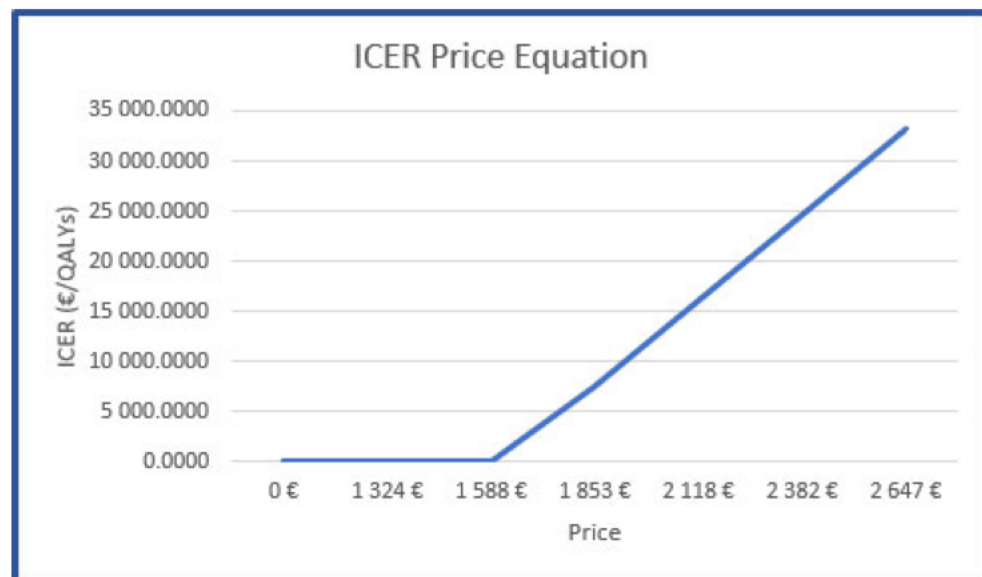
Présentation industriel : $Y = 32 - 52\,572x$ (Y = RDCR ; x = prix de pembrolizumab)

Suite à une présentation erronée de la formule la HAS l'a réestimé permettant d'obtenir la formule suivante : $Y = 32x - 52\,572$ (Y = RDCR ; x = prix de pembrolizumab).

Par soucis de clarté, il est proposé une courbe reliant le RDCR au prix de pembrolizumab avec une échelle de prix inversée (origine des prix à gauche) par rapport à celle fournie par l'industriel.

Baisse de prix et variation du RDCR

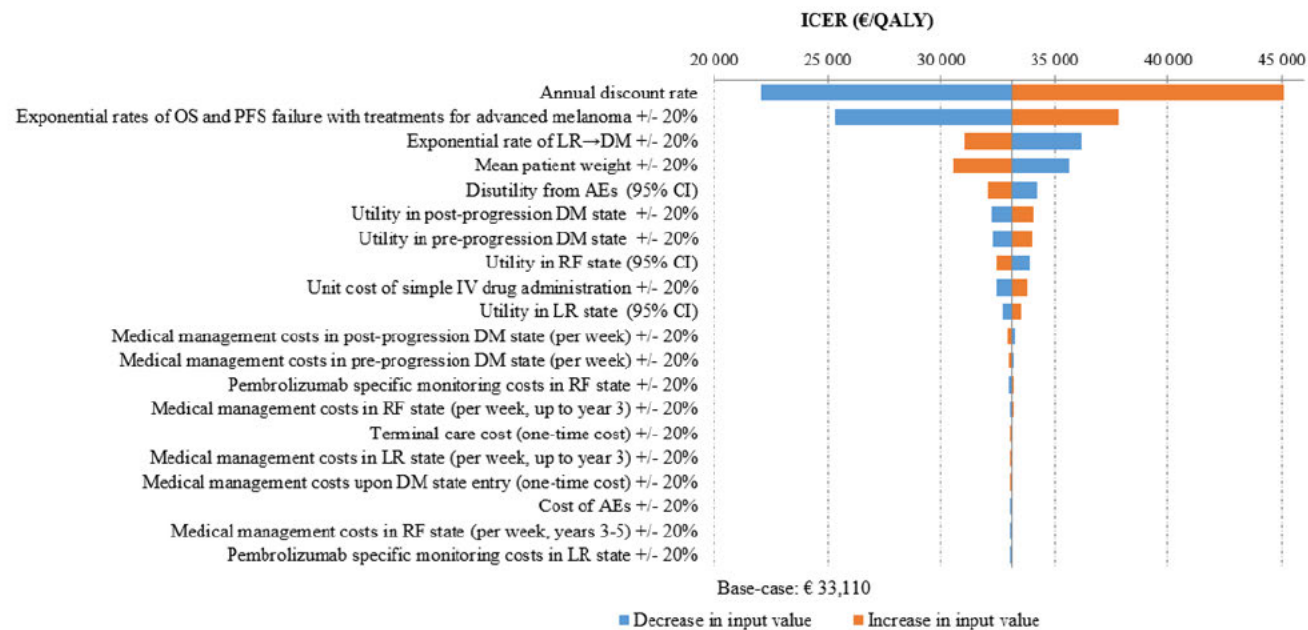
	RDCR		Variation vs analyse de référence
	€/AVG	€/QALY	
Analyse de référence	25 706 €/AVG	33 110 €/QALY	-
Prix KEYTRUDA – 25 %	9 076 €/AVG	11 690 €/QALY	-65 %



Prix KEYTRUDA – 40 %	Dominant	Dominant	-
Prix KEYTRUDA – 50 %	Dominant	Dominant	-

Analyse de sensibilité déterministes

Les analyse de sensibilité univariées sont synthétisées dans le diagramme de Tornado ci-dessous. Le paramètre dont la variabilité a le plus d'influence sur le RDCR est le paramètre du taux d'actualisation annuel.



Résultats sur les principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 33 110 €/QALY	RDCR (€/QALY) Pembrolizumab vs surveillance active	% va- ria- tion vs ré- fé- ren ce
Analyse de sensibilité – 3a : Caractéristiques patients français	33 845	2%
Analyse de sensibilité – 3b : Caractéristique patient sur les % de mutation : 49,6% BRAF mutés	37 841	14%

Analyse de sensibilité – 4a : Effet traitement (Absence d'effet traitement à partir de la fin du suivi de l'essai – 3,3 ans)	111 396	236 %
Analyse de sensibilité – 4b : Effet traitement (Absence d'effet traitement à partir de la fin du traitement – 1 an)	Dominé	-
Analyse de sensibilité – 4c : Effet traitement (Effet traitement maintenu dans le temps)	26 219	- 21%
Analyse de sensibilité – 5 : Extrapolation à partir de l'état SSR (SSR à RL : Exponentielle ; SSR à MD : Exponentielle)	37 895	14%
Analyse de sensibilité – 6 : Application d'une hypothèse de guérison entre 5 et 10 ans avec une réduction du risque de récurrence de 95%	21 578	- 35%
Analyse de sensibilité – 7a : Transition de l'état RL (Données de l'essai KEYNOTE-054)	23 935	- 28%
Analyse de sensibilité – 7b : Transition de l'état RL (Données de l'étude USON)	29 791	- 10%
Analyse de sensibilité – 8a : Qualité de vie (Kandel et al. état DM)	34 024	3%
Analyse de sensibilité – 8b : Qualité de vie (KEYNOTE-054 état LR)	32 714	-1%
Analyse de sensibilité – 8c : Désutilités (littérature)	33 826	2%
Analyse de sensibilité – 9a : Lignes ultérieures de traitement (Aucun retraitement par pembrolizumab au stade III)	25 367	- 23%
Analyse de sensibilité – 9b : Lignes ultérieures de traitement (Retraitement par pembrolizumab au stade IV uniquement au sein des immunothérapies si délai de rechute >18 mois après l'initiation du traitement adjuvant au stade II)	Dominant	-
Analyse de sensibilité – 10 : Intensité de la dose du traitement adjuvant = 100%	34 082	3%
Analyse de sensibilité – 11 : Introduction d'une nouvelle posologie de pembrolizumab Q6W	32 206	-3%
Analyse de sensibilité – 12a : Exclusion des EI dans le bras surveillance active	35 077	6%

Analyse de sensibilité – 12b : Exclusion des EI dans les deux bras	28 271	- 15%
Analyse de sensibilité – 12c : repondération des EIs sélectionnés sur une base 100% pour simuler la prise en compte de la totalité des EIs de grade 3/4 à partir de l'essai	33 239	0,4 %
Analyse de sensibilité – 13a : Mortalité de la population générale dans l'état SSR	33 113	0,00 8%
Analyse de sensibilité – 13b : Mortalité de la population générale dans l'état LR	33 109	- 0,00 3%
Analyse de sensibilité – 13c : Mortalité de la population générale dans l'état SSR et l'état LR	33 112	0,00 5%
Analyse de sensibilité – 14 : Coûts de traitements ultérieurs dans l'état LR (identiques dans les deux bras)	36 734	11%
Analyse de sensibilité – 15a : Effet traitement état DM (HR=1 pour tous les traitements)	40 489	22%
Analyse de sensibilité – 15b : Effet traitement état DM (Moyenne pondérée de HR variants)	26 028	- 21%
Analyse de sensibilité – 16 : Durée de traitement (Exclusion des 10% de patients ayant une durée de traitement supérieure à 1 an)	30 867	-7%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Les analyses réalisées conduisant à une variation du RDCR supérieure à 10% sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les analyses sont toutes présentées dans le Tableau .

Paramètres	Valeurs – AR	Valeurs Min	RDCR (€/QALY)	Δ AR %	Valeurs Max	RDCR (€/QALY)	Δ AR %
Taux d'actualisation annuel	0,025	0	22080	-33,3%	0,045	45093	36,2%
MD → Décès : Traitements dans le mélanome avancé (paramètre exponentiel pour la SG et la SSP)	SG : 0,0060 SSP : 0,0165	SG : 0,0048 SSP : 0,0132	25298	- 23,6%	SG : 0,0072 SSP : 0,0198	37828	+14,2%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de pembrolizumab dans le panier des soins remboursables, en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents de 12 et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète. L'extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans et plus au stade III et dans le mélanome avancé concernent des indications déjà autorisées et prises en charge par la solidarité nationale chez l'adulte. Elles ne sont pas de nature à modifier les résultats des précédentes analyses d'efficacité (selon l'INCa, le mélanome reste exceptionnel avant l'âge de 20 ans) et sont capturées dans le modèle en cas de rechute des stades IIB et IIC.	Le périmètre de l'analyse de l'impact budgétaires est plus restreint que la demande de remboursement qui correspond à l'AMM. La justification de l'industriel précisant que la survenue d'un mélanome de stade III ou avancé chez un patient pédiatrique est extrêmement rare ne modifiant donc pas les résultats des précédentes analyses économiques réalisées au sein de la population adulte est acceptable.	Pas de réserve
Perspective		
Assurance maladie obligatoire	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel		
5 ans <i>Analyse de sensibilité : horizon temporel à 3 ans (IB -38%).</i>	Choix conforme au guide méthodologique	Pas de réserve
Population cible		
L'industriel s'est appuyé pour l'estimation de la population cible sur trois sources de données : – Le rapport de l'INCa 2019, utilisé afin de documenter les nouveaux cas de mélanome en 2018 ; – Les données de la base Kantar Health 2019, utilisé afin de documenter la proportion des patients diagnostiqués au stade II ; – L'étude internationale Gershenwald et al. 2017 (22), rapportant le pourcentage de stade IIB et IIC parmi les stades II. L'industriel a intégré dans la modélisation un taux d'évolution de l'incidence du mélanome. Ce taux a été estimé sur la base du rapport	L'industriel a basé l'estimation de la population cible sur des données d'incidence et non de prévalence. Au vu de l'absence de donnée de prévalence récente, ce choix est acceptable.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve												
de l'INCa de 2019 qui a rapporté un taux d'évolution de 2,9% par année et sur la base des données de la base Kantar Health. Celle-ci estime un taux d'évolution spécifique à chaque année de 2021 à 2027. L'algorithme d'estimation de la population cible est présenté dans la Figure 4 du complément D. Estimation de la population cible <table><tr><th></th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th></tr><tr><td>Patients éligibles à un traitement adjuvant – Analyse de référence</td><td>1 651</td><td>1 670</td><td>1 689</td><td>1 705</td><td>1 721</td></tr></table>							Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Patients éligibles à un traitement adjuvant – Analyse de référence	1 651	1 670	1 689	1 705	1 721		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5														
Patients éligibles à un traitement adjuvant – Analyse de référence	1 651	1 670	1 689	1 705	1 721														

Modélisation

Dynamique de population : cohorte incidente Les cohortes incidentes entrent dans le modèle annuellement et sont suivies jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Le modèle estime la différence de coût total entre les deux scénarios.	Acceptable	Pas de réserve
---	------------	----------------

Identification des comparateurs

Environnements comparés : – Environnement sans pembrolizumab : surveillance active ; – Environnement avec pembrolizumab : surveillance active, pembrolizumab.	Acceptable	Pas de réserve
---	------------	----------------

Données cliniques intégrées dans le modèle

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité. Les sources de données utilisées pour documenter l'efficacité dans chacun des états de santé du modèle sont présentées dans le tableau ci-dessous.		L'analyse d'impact budgétaire repose sur une modélisation similaire à celle de l'efficacité. Dès lors, elle est associée aux mêmes limites et incertitudes, sur un horizon temporel moindre. Intégration des données cliniques au sein des états « sans récurrence » et « récurrence loco-régionale » Cf. analyse critique de l'analyse de l'efficacité	Réserve importante
Transition	Source		
Sans récurrence à récurrence loco-régionale	Données individuelles de l'essai KEYNOTE-716		
Sans récurrence à récurrence avec métastase à distance	Données de mortalité de la population française selon l'âge et le sexe (2019)		
Sans récurrence à décès			
Récurrence loco-régionale à récurrence avec métastase à distance	Données individuelles de l'essai KEYNOTE-716	Etat métastase à distance Cf. analyse critique de l'analyse de l'efficacité	Réserve importante
Récurrence loco-régionale à décès	Données de mortalité de la population française selon l'âge et le sexe (2019)		
Récurrence avec métastase à distance à décès	Essai KEYNOTE-006		
	Méta-analyse en réseau des essais contrôlés randomisés évaluant les traitements indiqués dans le mélanome avancé Données de mortalité de la population française selon l'âge et le sexe (2019)		
Estimation des parts de marché			
Environnement sans pembrolizumab :			Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
Interventions	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Les parts de marché retenues bien qu'acceptables, peuvent être sous-estimées. En effet, au regard des données d'efficacité de pembrolizumab dans cette indication, et au regard de l'absence d'alternative thérapeutique, les pratiques médicales pourraient être modifiées de façon à donner lieu à des parts de marché plus importantes pour pembrolizumab.	
Surveillance active	100%	100%	100%	100%	100%		
Environnement avec pembrolizumab :							
Interventions	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
Surveillance active	■	■	■	■	■		
Pembro-lizumab	■	■	■	■	■		
Total	100%	100%	100%	100%	100%		
L'industriel c'est appuyé pour l'estimation des parts de marché de pembrolizumab, d'une part sur les données de marché dans une indication similaire (traitement par pembrolizumab au stade adjuvant du mélanome, stade III).							
Analyse de sensibilité : pénétration plus lente de pembrolizumab sur le marché ■ la première année puis ■ (IB -22%).							
Coûts pris en compte							
Les postes de coût considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficience à savoir : les coûts d'acquisition du traitement, les coûts d'administration, coûts de suivi des patients, coûts des traitements ultérieurs, coûts de prise en charge des EI, coûts de transport, coûts de fin de vie.						Acceptable	Pas de réserve
Ces coûts sont valorisés dans une perspective AMO à partir des tarifs de l'assurance maladie, et avec pour hypothèse que les patients sont pris en charge à 100%.							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité		
Analyse de sensibilité déterministe - Paramètres : HRs, probabilités de transition, coûts, durée de traitement, taux d'incidence du mélanome. - Choix des bornes : arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Analyses en scénario Plusieurs analyses de sensibilité en scénarios ont été réalisées notamment en rapport avec : - le prix de pembrolizumab ; - les hypothèses de retraitement ; - les parts de marché de pembrolizumab ; - la prise en compte des EI ; - l'évolution de l'incidence du mélanome.	Les analyses de sensibilité sont clairement présentées et contribuent à documenter l'incertitude entourant le résultat.	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							Analyse de l'incertitude
Effectif des populations							Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée en intégrant une variation de $\pm 20\%$ sur les coûts et les paramètres du modèle. Le paramètre dont la variabilité a le plus d'impact est l'incidence du mélanome définissant la population cible avec des variation de l'ordre de +/- 20%. Les résultats de l'analyse de l'incertitude déterministe sont présentés dans le complément D.
Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul	
Population cible	1 651	1 670	1 689	1 705	1 721	8 435	
Scénario SANS KEYTRUDA en traitement adjuvant							
Surveillance active	1 651	1 670	1 689	1 705	1 721	8 435	
Scénario AVEC KEYTRUDA en traitement adjuvant							

Surveillance active	■	■	■	■	■	■
Pembro-lizumab	■	■	■	■	■	■
Total	1 651	1 670	1 689	1 705	1 721	8 435

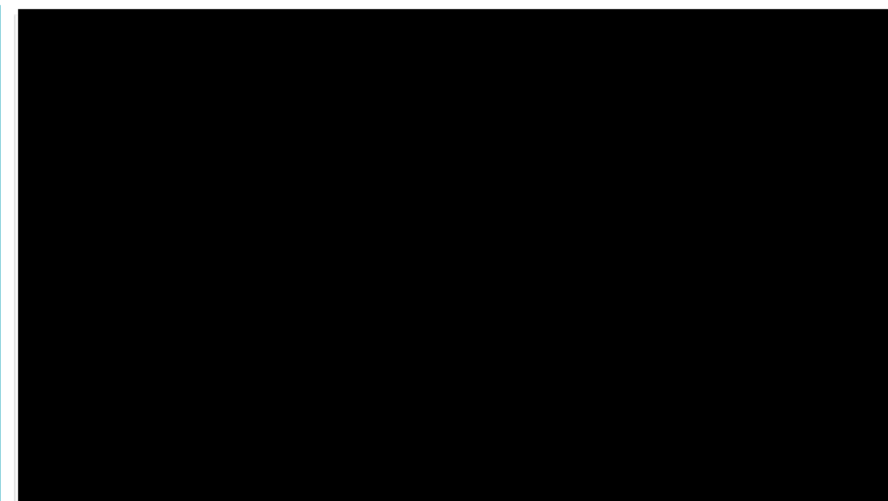
Sur 5 ans il est attendu que ■ patients soient traités par pembrolizumab soit ■ % de la population cible estimée.

Impact budgétaire

L'impact budgétaire est présenté ci-dessous.

L'introduction de pembrolizumab dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB/IIC après résection de la tumeur entraîne un impact budgétaire de ■ d'euros sur les 5 années de l'horizon temporel par rapport au scénario n'incluant pas son introduction sur le marché (■ d'euros versus ■ d'euros). L'augmentation des dépenses est majoritairement portée par les coûts d'acquisition et d'administration du traitement (■ d'euros et ■ d'euros sur 5 ans respectivement) qui représentent 45% du budget total lié à l'introduction de pembrolizumab.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Impact budgétaire total sur 5 ans (%)
Impact budgétaire par poste							
Coût d'acquisition des traitements (€)	■	■	■	■	■	■	-
Coût d'administration des traitements (€)	■	■	■	■	■	■	-



Analyse en scénario

Les paramètres ayant le plus d'influence sur l'impact budgétaire, hormis la variation sur le prix de pembrolizumab ainsi que l'horizon temporel, sont l'hypothèse de parts de marché de pembrolizumab au stade IIB/IIC (-22%), l'hypothèses de retraitement par des immunothérapies en cas de récurrence locorégionale et métastatique post traitement adjuvant par pembrolizumab en stade IIB/IIC (-3% en cas d'absence de retraitement par pembrolizumab au stade locorégional, et -10% pour un retraitement au stade métastatique). Les autres paramètres ont une faible influence sur l'impact budgétaire, avec une variation inférieure à 10%.

Les résultats des analyses de sensibilité en scénario sont présentés dans le complément D.

Baisse de prix

Les variations des coûts d'acquisition (-25% / -40% / -50%) ont un impact significatif sur les coûts totaux engendrés dans le scénario avec pembrolizumab (-35% / -56% / -70%).

Paramètres	Valeur de référence	Valeur en scénario	Impact budgétaire cumulé	% variation par rapport à l'analyse

				892 €	124 €		
Suivi des patients (€) – SSR	387 406 €	1 255 632 €	2 232 954 €	3 092 816 €	3 820 980 €	10 789 788 €	+40%
Prise en charge des EI (€)	104 550 €	156 955 €	165 268 €	166 880 €	168 466 €	762 119 €	+96%
Traitements des récidives locorégionales (€)	-1 429 734 €	-3 976 895 €	-5 166 896 €	-5 507 822 €	-5 655 123 €	-21 736 469 €	-27%
Traitements métastatiques 1L (€)	-3 010 859 €	-12 026 572 €	-18 292 249 €	-21 375 744 €	-23 206 301 €	-77 911 724 €	-24%
Traitements métastatiques 2L (€)	-1 637 538 €	-6 909 796 €	-12 649 696 €	-17 440 686 €	-21 390 838 €	-60 028 554 €	-35%
Coût de chirurgie (€)	-6 943 €	-22 742 €	-35 298 €	-42 746 €	-47 174 €	-154 902 €	-10%
Suivi des patients (€) – LR	-8 395 €	-36 964 €	-84 593 €	- 129 026 €	- 140 127 €	-399 105 €	-21%
Suivi des patients (€) – MD	-27 509 €	-149 504 €	-331 600 €	- 541 534 €	- 748 426 €	-1 798 573 €	-15%

				de réfé- rence
Scénario 1 : Prix de pem- brolizumab - 25%	2 647,04 €	1 985,28 €		-35%
Scénario 2 : Prix de pem- brolizumab - 40%	2 647,04 €	1 588,22 €		-56%
Scénario 3 : Prix de pem- brolizumab - 50%	2 647,04 €	1 323,52 €		-70%

Fin de vie (€)	-2 054 €	-13 041 €	-43 569 €	-97 051 €	- 160 503 €	-316 218 €	-11%
Impact total							+37%

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6: Caractéristiques des patients de la population ITT et de la population françaises de l'essai KEYNOTE-716 comparées aux caractéristiques des patients de l'étude d'Eggermont et al. 2020

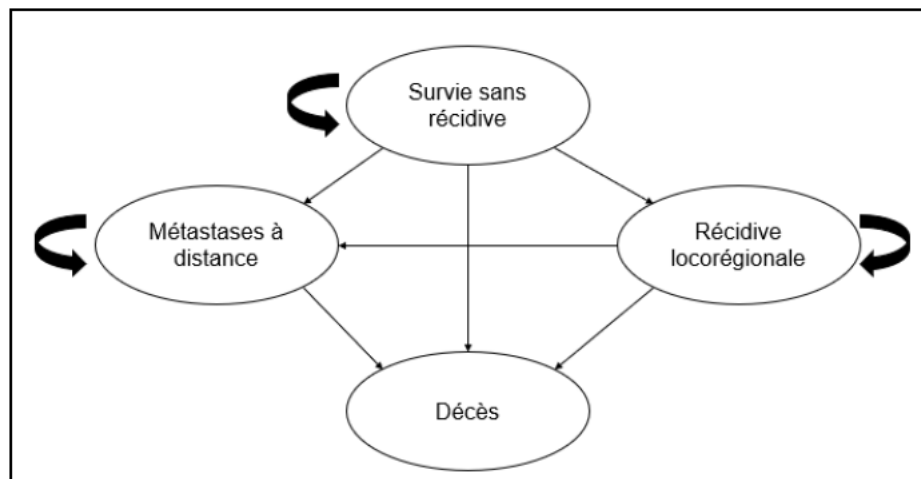
Caractéristiques	Totalité des patients inclus – KN716 (44) (Population en ITT)	Patients inclus en France – KN716 (44)	Eggermont et al 2020 (45) – Etude européenne	Grange et al. 2008 (46) – Etude française
Nombre de participants	976	87	112	710
Sexe masculin – n (%)	589 (60,3)	49 (56,3)	66 (58,9)	332 (47,0)
Age – médiane en année	61	59	54	58
Surface corporelle (m ²) –moyenne (ET)	2,0 (0,3)	1,9 (0,2)	-	-
Score ECOG, n (%)				
0	906 (92,8)	83 (95,4)	107 (95,5)	-
1	67 (6,9)	4 (4,6)	4 (3,6)	-
2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Non renseigné	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Stade de la tumeur primitive (correspondance avec le score AJCC), n (%)				
T2a (IB)	0	0	31 (27,7)	-
T2b (IIA)	0	0		
T3a (IIA)	2 (0,2)	0	51 (45,5)	
T3b (IIB)	397 (40,7)	39 (44,8)		
T4a (IIB)	226 (23,2)	16 (18,4)	30 (26,8)	
T4b (IIC)	351 (36,0)	32 (36,8)		

Atteinte ganglionnaire N0	968 (99,2)	87 (100)	-	-
Stade métastatique M0	974 (99,8)		-	-

Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.1.2. Structure du modèle

Figure 1: Structure du modèle



Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 7: Événements indésirables pris en compte dans le modèle

Événement indésirable grade 3-5	Surveillance active (%)	Pembrolizumab (%)	Nombre moyen d'EI par patient (récur-rance)	Durée moyenne de l'EI (en semaines)
Hypertension	3,5%	3,3%	1,36	26
Diar-rhée / colite	0,2%	2,7%	1,00	13,1
Prurit	0,4%	1,4%	1,00	33,1
Hépa-tite auto-immune / aug-menta-tion	0,6%	2,4%	1,00	34,5

des ALAT				
Aug- menta- tion des li- pases	1,6%	1,2%	1,43	3,7
EI grade 2+				
Hypo- phy- site	0%	1,2%	NA	NA
Hypo- thy- roïdie	0,8%	11,6%	NA	NA
Hyper- thy- roïdie	0%	3,3%	NA	NA
Hyper- ten- sion	7,2%	6,2%	NA	NA
Insuffi- sance surré- nale	0%	2,2%	NA	NA
Source	Essai KEYNOTE-716			

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Traitements ultérieurs

Tableau 8: Traitements reçus au stade III après récurrence locorégionale

Traitements ultérieurs reçus en adjuvant au stade III (récidive loco-régionale)	Traitement reçu au stade III et éligibilité aux immunothérapies		
	Pembrolizumab		Observation*
	Patients éligibles à un re-traitement par pembrolizumab (récidive >18 mois de l'initiation du traitement)	Patients inéligibles à un re-traitement par pembrolizumab (récidive <18 mois de l'initiation du traitement)	
Analyse de référence			
Pembrolizumab			
Nivolumab			
Dabrafenib ou trametinib			
Pas de traitement adjuvant			
Analyse de sensibilité			
Pembrolizumab			
Nivolumab			

Dabrafenib ou trametinib	■	■
Pas de traitement adjuvant	■	■

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 9: Parts de marché des traitements de 1ère ligne au stade IV en fonction de l'éligibilité aux immunothérapies

Traitements ultérieurs reçus en 1ère ligne au stade IV (récidive avec métastases à distance, pré-progression)	Traitement reçu au stade avancé et éligibilité aux immunothérapies		
	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Surveillance active
	IO-éligible	IO-inéligible	IO-éligible
Pembrolizumab	■	■	■
Nivolumab	■	■	■
Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
Temozolomide	■	■	■
Dabrafenib + trametinib	■	■	■
Encorafenib + binimetinib	■	■	■
Dacarbazine	■	■	■
Vemurafenib + cobimetinib	■	■	■

Source : Avis d'experts et base de données Kantar Health dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 10: Parts de marché des traitements de 2ème ligne au stade IV en fonction de l'éligibilité aux immunothérapies

Traitements ultérieurs reçus en 2ème ligne au stade IV (récidive avec métastases à distance, pré-progression)	Traitement reçu au stade avancé et éligibilité aux immunothérapies		
	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Surveillance active
	IO-éligible	IO-inéligible	IO-éligible
Pembrolizumab	■	■	■
Ipilimumab	■	■	■
Nivolumab	■	■	■
Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
Paclitaxel	■	■	■
Temozolomide	■	■	■
Dabrafenib + trametinib	■	■	■
Encorafenib + binimetinib	■	■	■
Dacarbazine	■	■	■
Vemurafenib + cobimetinib	■	■	■
Pas de traitement actif	■	■	■

Source : Avis d'experts et base de données Kantar Health dossier de l'industriel 11/2022

4.1.1.4. Données cliniques

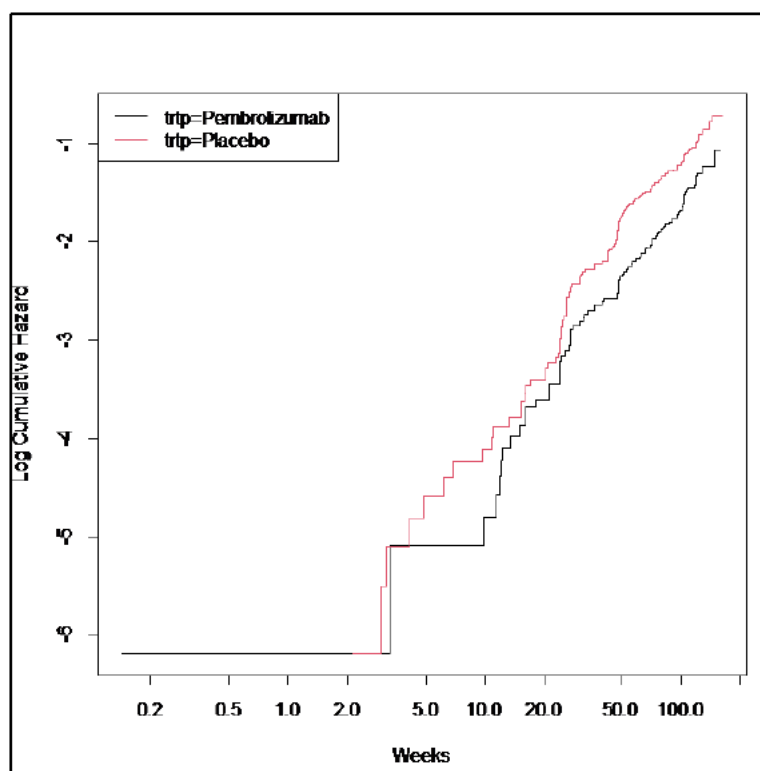
Tableau 11 : Classement des critères EQM des projections obtenues pour la SSR à partir des données de l'essai KEYNOTE-716 - bras pembrolizumab

Classement EQM	EQM vs, données observées SSR	Fonctions paramétriques testées		Proportion de patients SSR (%)						Proportion de patients SSMD (%)						Proportion de patients SG (%)		
		RF → LR	RF → DM	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans	5 ans	10 ans	20 ans
1	0,0000360	Exponential	Gompertz	91	81	68	32	0	0	95	87	75	38	1	0	75	21	1
2	0,0000395	Weibull	Gompertz	91	81	68	33	0	0	95	87	75	38	1	0	74	20	1
3	0,0000403	Log-logistic	Gompertz	91	81	68	33	0	0	95	87	75	38	1	0	75	20	1
4	0,0000404	Generalized gamma	Gompertz	91	81	68	33	0	0	95	87	75	38	1	0	74	20	1
5	0,0000430	Weibull	Generalized gamma	91	81	70	47	3	0	95	87	76	52	4	0	78	31	2
6	0,0000443	Log-logistic	Generalized gamma	91	81	70	47	3	0	95	87	76	52	4	0	77	31	2
7	0,0000443	Generalized gamma	Generalized gamma	91	81	70	47	3	0	95	87	76	53	4	0	77	31	2
8	0,0000449	Weibull	Weibull	91	81	70	50	16	1	95	87	76	56	19	1	79	40	5
9	0,0000454	Exponential	Generalized gamma	91	81	69	45	3	0	95	87	76	52	5	0	77	31	2

29	0,0000809	Log-normale	Log-normale	90	80	72	58	36	15	95	86	78	63	39	17	81	53	22
KN716				91	91	--				95	88	77						
KN054				75	68	64				83	73	68						

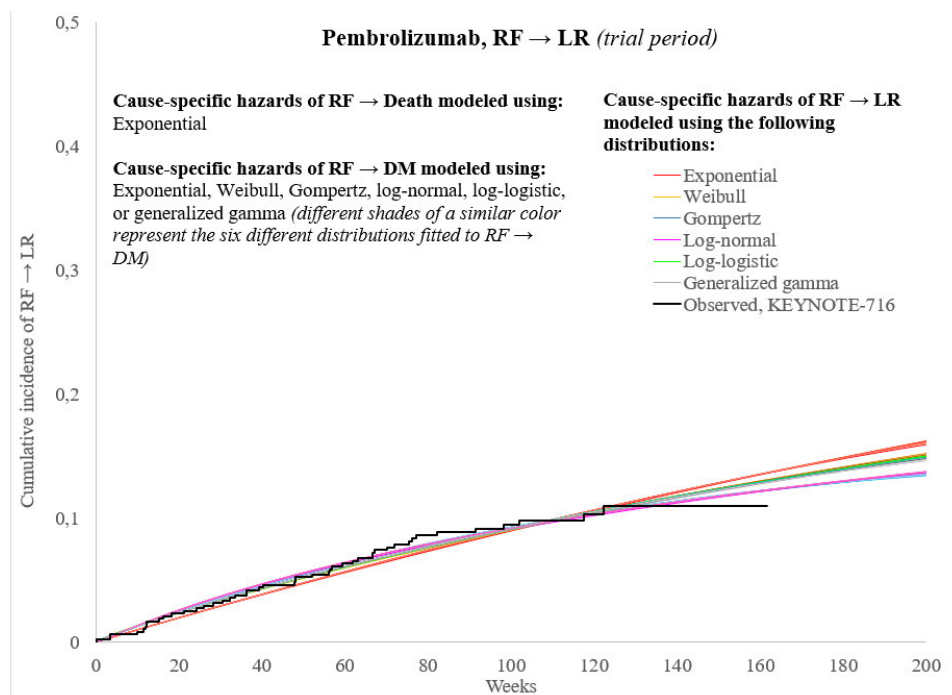
Source : Avis d'experts et base de données Kantar Health dossier de l'industriel 11/2022

Figure 2 : Logarithme du risque cumulé des probabilités de transition - SSR KEYNOTE-716



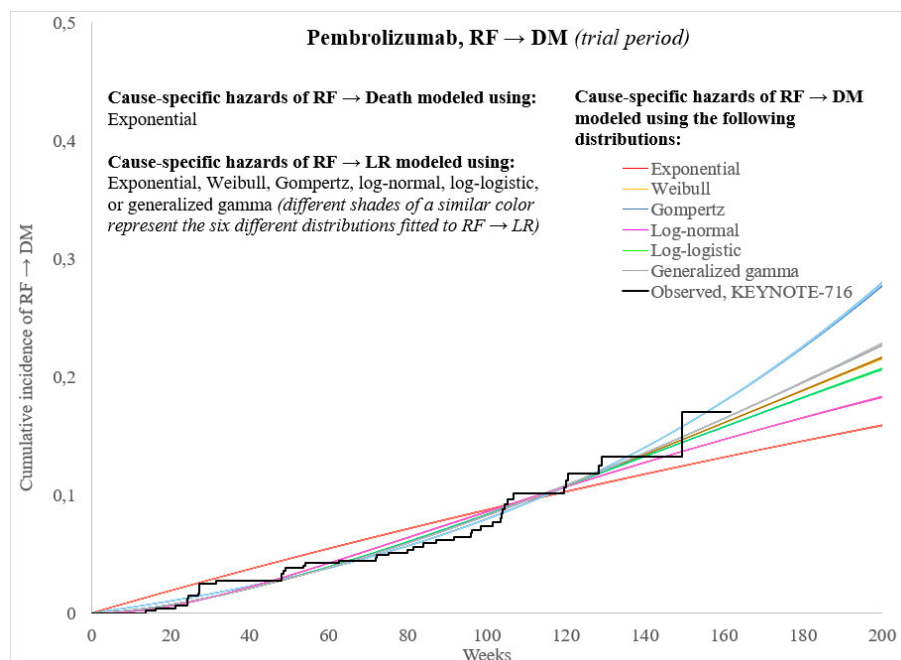
Source : Avis d'experts et base de données Kantar Health dossier de l'industriel 11/2022

Figure 3 : Courbes d'incidence cumulée prédites et observées pour la transition de l'état sans récurrence à récurrence locorégionale - bras pembrolizumab



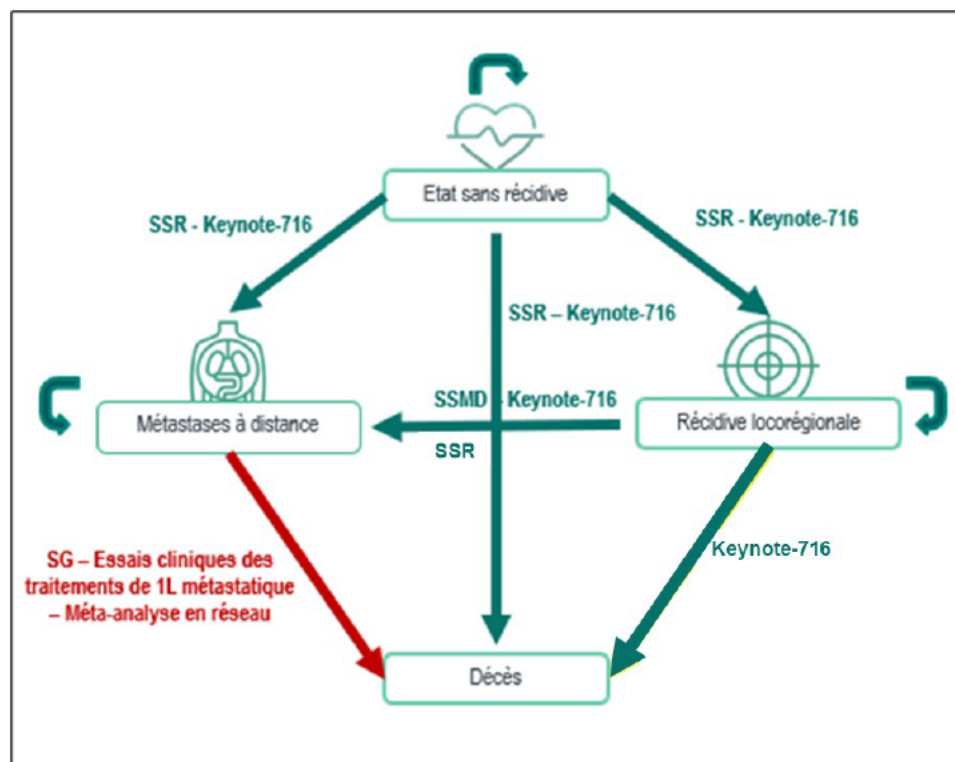
Source : Avis d'experts et base de données Kantar Health dossier de l'industriel 11/2022

Figure 4 : Courbes d'incidence cumulée prédites et observées pour la transition de l'état sans récurrence à récurrence avec métastases à distance - bras pembrolizumab



Source : Avis d'experts et base de données Kantar Health dossier de l'industriel 11/2022

Figure 5: Synthèse des sources intégrées dans le modèle



Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.2. Validation

Validation interne

Tableau 12 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état **SSR** en fonction des différentes sources (prédites vs. Modélisées) – bras pembrolizumab

Année	SSR->LR		SSR->MD		SSR->décès	
	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée
0	0%	0%	0%	0%	0,0%	0%
1	5,5%	5,8%	3,8%	3,4%	0,2%	0,6%
2	9,8%	9,5%	9,2%	9,1%	0,6%	1,3%
3	10,9%	12,1%	17,0%	14,0%	1,1%	1,9%

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 13 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état **SSR** en fonction des différentes sources (prédites vs. modélisées)- bras surveillance active

Année	SSR->LR		SSR->MD		SSR->décès	
	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée
0	0,0%	0,0%	0%	0%	0,0%	0,0%
1	7,9%	7,0%	8,5%	6,9%	0,8%	0,7%

2	11,6%	11,5%	14,8%	15,0%	1,1%	1,2%
3	13,0%	14,6%	24,1%	22,8%	1,6%	1,8%

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 14 : Taux de survie lié à la SSR et à la SSMD dans les études KEYNOTE-716 et KEYNOTE-054 - bras surveillance active

Source	Fonctions paramétriques testées		Proportion de patients SSR (%)						Proportion de patients SSMD (%)					
	RF → LR	RF → DM	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
Modélisation	Log-normal	Log-normal	85	72	61	46	26	10	92	80	70	54	30	11
KN716			83	72					90	82	69			
KN054			60	47	43				60	47	43	53		

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 15 : Taux de survie lié à la SSR et à la SSMD dans les études KEYNOTE-716 et KEYNOTE-054 - bras pembrolizumab

Classement EQM	Fonctions paramétriques testées		Proportion de patients SSR (%)						Proportion de patients SSMD (%)					
	RF → LR	RF → DM	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
Modélisation	Log-normale	Log-normale	90	80	72	58	36	16	95	86	78	63	39	16
KN716			91	91	--				95	88	77			
KN054			75	68	64				83	73	68			

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Validation externe

Tableau 16 : Validation externe des données de SSR, SSMD et SG prédite par le modèle - Bras surveillance active

SSR observée vs extrapolée							
	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
Log-normale (analyse de référence)	4,5 ans	85%	72%	61%	46%	26%	10%
Etude en vie réelle américaine (115)	4 ans	86%	71%	58%	43%	23%	
SSMD observée vs extrapolée							
Log-normale (analyse de référence)	5,5 ans	92%	80%	70%	54%	30%	11%

Etude en vie réelle américaine (115)	5 ans	93%	79%	68%	53%	29%	
SG observée vs extrapolée							
Exponentielle (analyse de référence)	9 ans	98%	94%	89%	75%	45%	14%
Etude en vie réelle américaine (115)	9 ans	97%	92%	84%	72%	42%	

Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.3.1. Source de données

Tableau 17 : Complétion du questionnaire EQ-5D-5L au cours du temps _ KEYNOTE 716

Semaine, Complétion, n/N (%)	Pembrolizumab (N=483)	Surveillance active (N=486)
Inclusion	456/482 (94,6)	466/483 (96,5)
Semaine 12	420/482 (87,1)	442/486 (90,9)
Semaine 24	395/460 (85,9)	407/471 (86,4)
Semaine 36	355/439 (80,9)	385/449 (85,7)
Semaine 48	356/413 (86,2)	391/426 (91,8)
Semaine 60	315/376 (83,8)	322/380 (84,7)
Semaine 72	293/337 (86,9)	307/353 (87,0)
Semaine 84	257/483 (86,8)	263/299 (88,0)
Semaine 96	238/267 (89,1)	249/278 (89,6)

Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.3.2. Méthode d'estimation

Tableau 18 : Désutilités issues de publications

Evènements indésirables (grade ≥3)	Désutilité annuelle (QALY)	Références
Diarrhée	-0,047	Nafees et al. 2008
Colite	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI
Hypertension	-0,153	Swinburn et al. 2010
Prurit	-0,032	Nafees et al. 2008
Hépatite auto-immune	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI

Augmentation des lipases	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI
Augmentation des ALAT	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI
EI de grade 2+ (chroniques)		
Hypophysite	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI
Hypothyroïdie	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI
Hyperthyroïdie	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI
Hypertension	-0,153	Swinburn et al. 2010
Insuffisance surrénale	-0,077	Hypothèse : désutilité égale à la moyenne des désutilités retrouvées dans la littérature pour les autres EI

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 19 : Synthèse des données d'utilité

État ou événement	Valeur d'utilité (ou désutilité)	SE	Référence
Sans récurrence	0,887	0,005	KEYNOTE-716
Récurrence loco-régionale	0,849	0,017	KEYNOTE-716
Récurrence avec métastases à distance, en pré-progression	0,80	-	KEYNOTE-006
Récurrence avec métastases à distance, en post-progression	0,69	-	KEYNOTE-006
Événements indésirables	-0,067	0,009	KEYNOTE-716
Age	Décroissement d'utilité selon l'âge et le sexe	-	Ara et al

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 20 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Indépendant du traitement reçu	Pas de différence significative dans l'essai pivot	-
	Ajustement des utilités en fonction de l'âge	Evolution en fonction de l'âge	-
	Scores d'utilité en cas de récurrence locorégionale	Données robustes issues de l'essai pivot KEYNOTE-716	Score de l'étude KEYNOTE-054
	Scores d'utilité en pré et post-progression de l'essai KEYNOTE-006	Source utilisée pour renseigner l'efficacité du traitement dans cet état	Scores de l'étude française Kandel et al.
Désutilité associée aux événements indésirables	Score de désutilité identique pour tous les EI	Impossibilité d'estimer des données spécifiques dans l'essai KEYNOTE-716	Données de la littérature

Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Coûts pris en compte

Tableau 21 : Postes de coûts pris en compte et méthodologie générale d'estimation

Poste de coûts	Sources
Coûts d'acquisition des médicaments	Base des médicaments et informations tarifaires (Assurance Maladie)
Coûts d'administration	GHM « 28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances » ATIH, ENC 2019
Coûts de transport	Rapport des comptes de la sécurité sociale (2019)
Coûts de la prise en charge des EI	— ATIH, ENC 2019
Coûts de suivi des patients	Consultations médicales, actes de biologie/imagerie Ameli, CCAM, NABM
Coûts de traitements ultérieurs	Coût d'acquisition des médicaments Coût d'administration
Coûts de fin de vie	ATIH, ENC 2019 Littérature (Gisquet et al. 2012)

Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tableau 22 : Détail des coûts de traitements

Protocole	Posologie – mode d'administration	Conditionnement le plus adapté	Dose relative	Coût du conditionnement (PPTC)	Coût par administration
Pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines - voie IV	1 boîte de 1 flacon de 4mL - 25mg/mL	98,9%	2 647,04 € (JO : 22/11/2019)	5 235,85 €
Pembrolizumab pour la population pédiatrique	2 mg/kg toutes les 3 semaines - voie IV	1 boîte de 1 flacon de 4mL - 25mg/mL	98,9%	1 323,52 €	2 458,61 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 23 : Coût d'administration des traitements

Tarifs GHS 2021	Public	Privé
GHM 28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances		
Taux de sondage	19,3%	8,4%
Erreur relative échantillon (ERE)	Bon	Bon

Effectif (%)	2 107 664 (73,4%)	763 920 (26,6%)
Tarif GHM 2021	418,51 €	321,41 €
Tarif pondéré public/privé 2021	392,68 €	
Tarif pondéré public/privé 2021 intégrant le coût de transport	510,43 €	

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 24 : Estimation du coût du transport

	Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet	Coût de transport (aller-simple) €, 2016	Coût de transport (aller-simple) €, 2021	Coût de transport (aller-retour) €, 2021
Ambulances	87 000 000	5 000 000 000 €	97 €	55,56 €	56,87 €	117,75 €
VSL			33 €			
Taxis conventionné			51 €			

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 25 : Coût des consultations médicales

Ressources	Honoraires avec dépassements	Nombre de consultations (incluant les actes techniques hors chirurgie)	Coût unitaire (€ 2018)	Coût unitaire actualisé (€2021)
Consultation dermatologue	388 348 603 €	10 799 364	36 €	35,9 €
Consultation oncologue	37 409 709 €	1 146 306	33 €	32,6 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 26 : Coûts des actes biologiques inclus dans le suivi des patients

	Code NABM	Cotation B	Tarif	Base facturée 2020	Montant remboursé 2020	% frais de dépassements	Coût total	Forfait additionnel
Hémogramme	1104	24	6,48 €	398 931 430 €	311 973 103 €	21,8%	7,89 €	9,72 €
Transaminases	522	9	2,43 €	102 617 996 €	79 508 253 €	22,5%	2,98 €	
Phosphatases alcalines	514	6	1,62 €	30 857 141 €	24 840 325 €	19,5%	1,94 €	
Gamma GT	519	5	1,35 €	50 917 537 €	39 477 117 €	22,5%	1,65 €	
TSH	1488	79	21,33 €	7 947 773 €	5 286 633 €	33,5%	28,47 €	
Clairance de la créatinine	407	30	8,10 €	535 663 €	467 449 €	12,7%	9,13 €	
Lactate déshydrogénase	521	6	1,62 €	6 988 768 €	6 200 299 €	11,3%	1,80 €	
Recherche de mutation	907	1200	324,00 €	3 564 €	3 564 €	0,0%	324,00 €	

Glycémie	552	5	1,35 €	47 613 060 €	35 933 203 €	24,5%	1,68 €
Ionogramme	1610	20	5,40 €	35 432 951 €	31 595 912 €	10,8%	5,98 €
Albumine	1806	6	1,62 €	14 025 528 €	11 980 733 €	14,6%	1,86 €
Urée	591	6	1,62 €	16 441 605 €	14 219 906 €	13,5%	1,84 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 27 : Coûts des actes techniques inclus dans le suivi des patients

	Code	Tarif	Coefficient radiologue	Forfait technique	Base facturée 2020	Montant remboursé 2020	% frais de dépassements	Coût unitaire en € 2021
IRM cérébrale	ACQJ002	69,00 €	-	157,61 €	39 904 943,92 €	31 634 284,69 €	26%	285,85 €
Echographie locorégionale de la zone de drainage	ZZQM004	37,80 €	-	-	458 181,81 €	390 176,67 €	17%	44,39 €
TDM abdo-mino-pelvienne, cérébrale et thoracique	ZZQH033	75,81 €	15,90%	76,88 €	59 922 482,67 €	56 034 215,09 €	7%	176,18 €
TEP-FDG	ZZQL014	180,44 €	-	850,00 €	1 075,48 €	1 075,48 €	0%	1 030,44 €
Scanner cérébral	ACQH003	25,27 €	15,90%	76,88 €	5 392 564,45 €	4 251 822,16 €	27%	134,65 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 28 : Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi pour le bras pembrolizumab

Examen	Fréquence par cycle au stade II	Fréquence par cycle au stade III	Fréquence par cycle au stade IV à l'inclusion	Fréquence par cycle au stade IV en 1L	Fréquence par cycle au stade IV en 2L	Coût unitaire de l'examen
Consultations						
Consultation dermatologue	0,038	0,038	0,5	0,038	0,115	35,9 €
Consultation oncologue	0,038	0,038	0,5	0,038	0,115	32,6 €
Actes techniques						
IRM cérébrale	0,019	0,019	0,6	0,065	0,065	285,85 €
Echographie locorégionale de la zone de drainage	0,077	0,077	0	0	0	44,39 €
TDM abdo-mino-	0,019	0,019	1	0,077	0,046	176,18 €

pelvienne, cérébrale et thoracique						
TEP-FDG	0,019	0,019	0,6	0,065	0,065	1 030,44 €
Scanner cérébral	0	0	1	0,057	0,057	134,65 €
	Examens biologiques					
Hémo-gramme	0,346	0,346	1	0,231	0,231	7,89 €
Transaminases	0,346	0,346	1	0,231	0,231	2,98 €
Phosphatases alcalines	0,346	0,346	1	0,231	0,231	1,94 €
Gamma GT	0,346	0,346	1	0,231	0,231	1,65 €
TSH	0,346	0,346	0	0,346	0,346	28,47 €
Clairance de la créatinine	0,346	0,346	1	0	0	9,13 €
Lactate déshydrogénase	0,346	0,346	1	0,231	0,231	1,80 €
Examen biologique recherche de mutation	Une fois	0	0	0	0	324,00 €
Glycémie	0,346	0,346	0	0,346	0,346	1,68 €
Ionogramme	0,346	0,346	0	0	0	5,98 €
Albumine	0,346	0,346	0	0,346	0,346	1,86 €
Urée	0,346	0,346	0	0	0	1,84 €
Supplément	0,346	0,346	1	0,346	0,346	9,72 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 29 : Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi pour le bras surveillance active ou autre traitement ultérieur

Examen	Fréquence par cycle au stade II	Fréquence par cycle au stade III	Fréquence par cycle au stade IV à l'inclusion	Fréquence par cycle au stade IV en 1L	Fréquence par cycle au stade IV en 2L	Coût unitaire de l'examen
	Consultations					
Consultation dermatologue	0,038	0,038	0,5	0,038	0,115	35,9 €
Consultation oncologue	0,038	0,038	0,5	0,038	0,115	32,6 €
	Actes techniques					
IRM cérébrale	0,019	0,019	0,6	0,065	0,065	285,85 €

Echographie locorégionale de la zone de drainage	0,077	0,077	0	0	0	44,39 €
TDM abdomino-pelvienne, cérébrale et thoracique	0,019	0,019	1	0,077	0,046	176,18 €
TEP-FDG	0,019	0,019	0,6	0,065	0,065	1 030,44 €
Scanner cérébral	0	0	1	0,057	0,057	134,65 €
Examens biologiques						
Hémogramme	0	0	1	0,231	0,231	7,89 €
Transaminases	0	0	1	0,231	0,231	2,98 €
Phosphatases alcalines	0	0	1	0,231	0,231	1,94 €
Gamma GT	0	0	1	0,231	0,231	1,65 €
TSH	0	0	0	0	0	28,47 €
Clairance de la créatinine	0	0	0	0	0	9,13 €
Lactate déshydrogénase	0	0	1	0,231	0,231	1,80 €
Examen biologique recherche de mutation	Une fois	0	0	0	0	324,00 €
Glycémie	0	0	0	0	0	1,68 €
Ionogramme	0	0	0	0	0	5,98 €
Albumine	0	0	0	0	0	1,86 €
Urée	0	0	0	0	0	1,84 €
Supplément	Une fois	0	1	0	0	9,72 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 30 : Coûts des EI de grade 3-5

EI	GHM associés	Coût total pondéré public/privé en € 2021	Coût total en € 2021 y compris coût de transport
Hypertension	05M15T, 05M151, 05M152	1 150,36 €	1 268,11 €
Diarrhée / colite	06K04J, 06M03T, 06M032, 06M033, 06M031, 06M02T, 06KM02Z, 06M034, 06M021, 06K05J, 06M022	1 175,27 €	1 293,02 €
Prurit	09M14Z, 09M14T	1 341,87 €	1 459,62 €
Hépatite auto-immune / augmentation des ALAT	07M041, 07M04T, 07M042, 07M043, 07M044	2 443,86 €	2 551,61 €
Augmentation des lipases	23K03J, 23M20T, 23M20Z	500,26 €	618,01 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 31 : Coûts des EI chroniques de grade 2+

EI	Ressources	Coût unitaire en €2021	Coût total par cycle en €2021	Source
----	------------	------------------------	-------------------------------	--------

Hypophysite	Levothyrox 100*µg/j	8,46€	14,39€	Avis d'experts dossier stade III BdM-IT, NABM, CCAM, Ameli
	Hydrocortisone 30mg/j	3,93€		
	Endocrinologue 2/an	41,56€		
	Bilan complet (prolactine, IGF-1, TSH, LH, FSH) 4/an	114,58€		
Hypothyroïdie	Levothyrox 100*µg/j	8,46€	11,06€	Avis d'experts dossier stade III BdM-IT, NABM, CCAM, Ameli
	Endocrinologue 2/an	41,56€		
	Bilan complet (prolactine, IGF-1, TSH, LH, FSH) 4/an	114,58€		
Hyperthyroïdie	Antithyroïdiens (carbimazole, thiamazole, propylthiouracile, levothyrox)	4,27€	10,26€	Recommandations BdM-IT, NABM, CCAM, Ameli
	Endocrinologue 4/an	41,56€		
	Bilan complet (hémogramme, TSH, T3, T4, bilan hémostase) 4/an	79,01€		
Hypertension	ARA II 1/j	0,27€	4,67€	Recommandations BdM-IT, NABM, CCAM, Ameli
	Généraliste 4/an	27,54€		
	Bilan (ionogramme, clairance créatinine, protéinurie 1/an et glycémie EAL 1/3 ans)	29,32€		
	ECG 1/ 3 ans	16,60€		
Insuffisance surrénalienne	Hydrocortisone 30mg/j	3,93€	12,68€	Avis d'experts dossier stade III BdM-IT, NABM, CCAM, Ameli
	Endocrinologue 2/an	41,56€		
	Bilan complet (prolactine, IGF-1, TSH, LH, FSH) 4/an	114,58€		

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 32 : Coût de la chirurgie d'exérèse de la tumeur au stade III

	GHM associés	Coût total pondéré public/privé en € 2021	Coût total en € 2021 y compris coût de transport
Certains curages lympho-nodaux pour des affections de la peau, des tissus sous-cutanés ou des seins	09C14J, 09C141, 09C142, 09C143, 09C144	1 984,92 €	2 102,67 €
Greffes de peau et/ou parages de plaies à l'exception des ulcères cutanés et cellulites	09C03J, 09C031, 09C032, 09C033, 09C034	991,15 €	1 108,90 €
Total			1 407,03 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 33 : Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs

Protocole	Traite-ment	Posolo-gie	Nb de jours par cycle	Condi-tionne-ment	Prix uni-taire TTC	Coût trt /cycle proto-cole	Coût adm /cycle mo-dèle	Coût total /cycle mo-dèle
Pembro-lizumab	Pembro-lizumab	200 mg	0,33	100	2 647,04 €	5 294,08 €	170,14 €	1 821,41 €

Nivolumab	Nivolumab	240 mg	0,5	240	2 481,18 €	2 481,18 €	255,21 €	1 368,20 €
Ipilimumab	Ipilimumab	3mg/kg	0,33	50	2 930,27 €	14 651,35 €	170,14 €	4 940,50 €
Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	1mg/kg	0,33	40	413,53 €	827,06 €	170,14 €	5 272,90 €
	Ipilimumab	3mg/kg	0,33	50	2 930,27 €	14 651,35 €	170,14 €	
Dabrafenib + trametinib	Dabrafenib	150 mg	14	75	5 469,14 €	5 469,14 €	-	2 529,63 €
	Trametinib	2 mg	7	2	5 372,14 €	5 372,14 €	-	
Vemurafenib + cobimetinib	Vemurafenib	960 mg	14	240	1 640,75 €	1 640,75 €	-	3 523,35 €
	Cobimetinib	60 mg	7	20	5 647,81 €	5 647,81 €	-	
Encorafenib + binimetinib	Encorafenib	450 mg	7	75	1 343,97 €	1 343,97 €	-	2 632,32 €
	Binimetinib	45 mg	14	15	2 576,69 €	2 576,69 €	-	
Temozolomide	Temozolomide	200mg/m²	1,25	100	64,35 €	257,40 €	- €	64,35 €
Dacarbazine	Dacarbazine	250mg/m²	1,67	100	4,40 €	22,00 €	850,71 €	290,90 €
Paclitaxel	Paclitaxel	175mg/m²	0,33	150	43,82 €	131,46 €	170,14 €	100,53 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 34 : Calcul des coûts liés à la fin de vie

	GHS	Séjours	%	Tarif 2022 (€)	Transport (€)	Coût (€) comprenant coût de transport
TOTAL						4 944,62 €
Hôpital						5 299,65€
MCO 2018	23Z02	103 359	64,90%			5 257,05 €
MCO Public (DGF)	23Z02Z	72 943	77%	5 568,94 €	58,87 €	5 627,81€
	23Z02T	6 445		588,14 €	58,87 €	647,01 €
MCO Privé (OQN)	23Z02Z	22 722	23%	5 568,94 €	58,87 €	5 627,81€
	23Z02T	1 249		588,14 €	58,87 €	647,01 €
SSR 2018		1 034	8,40%			9 558,90 €

SSR Public (DAF)	2303A1	+	683	66%	9992,59 €	58,87 €	10 051,47 €
	2303B1	+					
	2303C1						
SSR Privé (OQN)	2303A1	+	351	34%	8 541,57 €	58,87 €	8 600,44€
	2303B1	+					
	2303C1						
Autres							2 215,61 €
HAD	04-Soins palliatifs		13 581	4,90%	114,23 €		2 215,61 €
EHPAD				6,50%			36 €
Autre				15,40%			36 €

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 35 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Acquisition	Inclusion de la perte des reliquats	Hypothèse conservatrice	Non
Coûts de suivi	Indépendant du traitement reçu	Avis d'expert	Variation de +/- 20%
Coûts des Els	Prise en compte des EI de grade 3-5 dont l'incidence est supérieure ou égale à 1% et des grade 2+ chroniques	Essai KEYNOTE-716	Variation de +/- 20%
Coûts des lignes ultérieures de traitement	Proportion des traitements considérés variant selon l'état de santé	Avis d'expert et étude de marché Kantar Health	Oui

Source : dossier de l'industriel 11/2022

4.1.5. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 36 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix structurants

	RDCR (€/QALY) Pembrolizumab vs surveillance active	% variation vs référence
Analyse de référence	33 110	
Analyse de sensibilité – 1 : Horizon temporel 40 ans	30 147	-9%
Analyse de sensibilité – 2a : Taux d'actualisation 0%	22 080	-33%
Analyse de sensibilité – 2b : Taux d'actualisation 4,5%	45 093	36%

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 37 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation

	RDCR (€/QALY) Pembrolizumab vs surveillance active	% variation vs réfé- rence
Analyse de sensibilité – 3a : Caractéristiques patients français	33 845	2%
Analyse de sensibilité – 3b : Caractéristique patient sur les % de mutation : 49,6% BRAF mutés	37 841	14%
Analyse de sensibilité – 4a : Effet traitement (Absence d'effet traitement à partir de la fin du suivi de l'essai – 3,3 ans)	111 396	236%
Analyse de sensibilité – 4b : Effet traitement (Absence d'effet traitement à partir de la fin du traitement – 1 an)	Dominé	-
Analyse de sensibilité – 4c : Effet traitement (Effet traitement maintenu dans le temps)	26 219	-21%
Analyse de sensibilité – 5 : Extrapolation à partir de l'état SSR (SSR à RL : Exponentielle ; SSR à MD : Exponentielle)	37 895	14%
Analyse de sensibilité – 6 : Application d'une hypothèse de guérison entre 5 et 10 ans avec une réduction du risque de récurrence de 95%	21 578	-35%
Analyse de sensibilité – 7a : Transition de l'état RL (Données de l'essai KEYNOTE-054)	23 935	-28%
Analyse de sensibilité – 7b : Transition de l'état RL (Données de l'étude USON)	29 791	-10%
Analyse de sensibilité – 8a : Qualité de vie (Kandel et al. état DM)	34 024	3%
Analyse de sensibilité – 8b : Qualité de vie (KEYNOTE-054 état LR)	32 714	-1%
Analyse de sensibilité – 8c : Désutilités (littérature)	33 826	2%
Analyse de sensibilité – 9a : Lignes ultérieures de traitement (Aucun retraitement par pembrolizumab au stade III)	25 367	-23%
Analyse de sensibilité – 9b : Lignes ultérieures de traitement (Retraitement par pembrolizumab au stade IV uniquement au sein des immunothérapies si délai de rechute >18 mois après l'initiation du traitement adjuvant au stade II)	Dominant	-
Analyse de sensibilité – 10 : Intensité de la dose du traitement adjuvant = 100%	34 082	3%
Analyse de sensibilité – 11 : Introduction d'une nouvelle posologie de pembrolizumab Q6W	32 206	-3%
Analyse de sensibilité – 12a : Exclusion des EI dans le bras surveillance active	35 077	6%
Analyse de sensibilité – 12b : Exclusion des EI dans les deux bras	28 271	-15%

Analyse de sensibilité – 12c : repondération des Els sélectionnés sur une base 100% pour simuler la prise en compte de la totalité des Els de grade 3/4 à partir de l'essai	33 239	0,4%
Analyse de sensibilité – 13a : Mortalité de la population générale dans l'état SSR	33 113	0,008%
Analyse de sensibilité – 13b : Mortalité de la population générale dans l'état LR	33 109	-0,003%
Analyse de sensibilité – 13c : Mortalité de la population générale dans l'état SSR et l'état LR	33 112	0,005%
Analyse de sensibilité – 14 : Coûts de traitements ultérieurs dans l'état LR (identiques dans les deux bras)	36 734	11%
Analyse de sensibilité – 15a : Effet traitement état DM (HR=1 pour tous les traitements)	40 489	22%
Analyse de sensibilité – 15b : Effet traitement état DM (Moyenne pondérée de HR variants)	26 028	-21%
Analyse de sensibilité – 16 : Durée de traitement (Exclusion des 10% de patients ayant une durée de traitement supérieure à 1 an)	30 867	-7%

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 38 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètres	Valeurs – AR	Valeurs Min	RDCR (€/QALY)	Δ AR %	Valeurs Max	RDCR (€/QALY)	Δ AR %
Taux d'actualisation annuel	0,025	0	22080	-33,3%	0,045	45093	36,2%
MD → Décès : Traitements dans le mélanome avancé (paramètre exponentiel pour la SG et la SSP)	SG : 0,0060 SSP : 0,0165	SG : 0,0048 SSP : 0,0132	25298	- 23,6%	SG : 0,0072 SSP : 0,0198	37828	+14,2%
RL → MD: Pembrolizumab et surveillance active (paramètre exponentiel)	Pembro : 0,0053 Obs : 0,0085	Pembro : 0,0043 Obs : 0,0068	36219	9,4%	Pembro : 0,0064 Obs : 0,0102	30999	-6,4%
Poids moyen	84,2 kg	67,4 kg	35647	7,7%	101,0 kg	30532	-7,8%
Désutilités liées aux EI	-0,0668	-0,0848	34245	3,4%	-0,0488	32048	-3,2%
Utilité MD (post-progression)	0,69	0,552	32217	-2,7%	0,828	34054	2,9%
Utilité MD (pré-progression)	0,8	0,64	32278	-2,5%	0,96	33987	2,6%
Utilité SSR	0,89	0,88	33870	2,3%	0,90	32412	-2,1%
Coût d'administration	510,43	408,34	32429	-2,1%	612,516	33792	2,1%

Utilité RL	0,85	0,81	32674	-1,3%	0,88	33519	1,2%
Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état MD (post-progression)	79,54	63,64	33276	0,5%	95,45	32944	-0,5%
Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état MD (pré-progression)	72,59	58,08	33232	0,4%	87,11	32989	-0,4%
Coût de suivi spécifique de pembrolizumab à l'état SSR	112,42	89,94	33024	-0,3%	134,90	33196	0,3%
Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état SSR (jusqu'à 3 ans)	33,43	26,74	33034	-0,2%	40,11	33187	0,2%
Coût de fin de vie	4331,19	3464,95	33149	0,1%	5197,428	33071	-0,1%
Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état RL (jusqu'à 3 ans)	33,43	26,74	33133	<0,1%	40,11	33087	<-0,1%
Coût de prise en charge à l'entrée l'état MD	901,40	721,12	33125	<0,1%	1081,68	33095	<-0,1%
Coût des événements indésirables	Pembro : 187,46 Obs : 99,29	Pembro : 149,97 Obs : 79,43	33100	<-0,1%	Pembro : 224,95 Obs : 119,15	33121	<0,1%
Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état de SSR (3-5 ans)	2,89	2,31	33102	<-0,1%	3,47	33118	<0,1%
Coût de suivi spécifique de pembrolizumab à l'état RL	112,42	89,94	33103	<-0,1%	134,90	33117	<0,1%
Coût de chirurgie à l'entrée l'état RL	1231,15	984,92	33116	<0,1%	1477,38	33104	<-0,1%
RL → Décès : Pembrolizumab et surveillance active (paramètre exponentiel)	Pembro : 0,0007 Obs : 0,0010	Pembro : 0,00054 Obs : 0,00077	33110	<-0,1%	Pembro : 0,0008 Obs : 0,00115	33115	<0,1%
Coût de suivi spécifique de pembrolizumab à l'état MD	62,59	50,08	33115	<0,1%	75,11	33105	<-0,1%
Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état de SSR (5-10 ans)	0,63	0,50	33106	<-0,1%	0,76	33114	<0,1%

Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état de RL (3-5 ans)	2,89	2,31	33113	<0,1%	3,47	33108	<-0,1%
Coût hebdomadaire de prise en charge à l'état de RL (5-10 ans)	0,63	0,50	33111	<0,1%	0,76	33109	<-0,1%

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 39 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Taux d'actualisation	2,5%	-	0%	4,5%	-	Recommandations de la HAS (13)
Poids des patients (kg)	84,20	20%	67,36	101,04	-	Erreur standard égale à une variation de 20%
Paramètres efficacité et tolérance						
SSR à RL observation	7,29	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre A	Variation à partir d'une matrice de co-variance ou des erreurs standards
SSR à RL observation	2,28	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre B	
SSR à RL pembrolizumab	7,92	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre A	
SSR à RL pembrolizumab	2,533	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre B	
SSR à MD observation	5,97	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre A	
SSR à MD observation	1,38	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre B	
SSR à MD pembrolizumab	6,42	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre A	
SSR à MD pembrolizumab	1,362	NA	NA	NA	Normal multi-varié paramètre B	
SSR à décès observation	0,00014	NA	NA	NA	Normal, paramètre A	

SSR à décès pembrolizumab	0,00009	NA	NA	NA	Normal, paramètre A	
RL à MD pembrolizumab	0,00854	20%	0,0068	0,0102	Normal	Variation des taux exponentiels issus des données de l'essai KEYNOTE-716
RL à MD observation	0,00534	20%	0,0043	0,0064	Normal	
RL à décès pembrolizumab	0,00014	20%	0,00011	0,00016	Normal	
RL à décès observation	0,00014	20%	0,00011	0,00016	Normal	
MD à décès pembrolizumab, SG	0,0060	20%	0,0048	0,0072	Normal	Erreurs standards et HR issus des données de l'essai KEYNOTE-006 pour pembrolizumab, et de la méta-analyse en réseau pour les autres traitements
MD à décès pembrolizumab, SSP	0,0165	20%	0,0132	0,0198	Normal	
Ipilimumab, HR SG vs. pembrolizumab	1,47	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Ipilimumab, HR SSP vs. pembrolizumab	1,82	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Nivolumab, HR SG vs. pembrolizumab	0,95	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Nivolumab, HR SSP vs. pembrolizumab	0,95	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Nivolumab + ipilimumab, HR SG vs. pembrolizumab	0,8	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Nivolumab + ipilimumab, HR SSP vs. pembrolizumab	0,75	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Vemurafenib, HR SG vs. pembrolizumab	1,53	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	

Vemurafenib, HR SSP vs. pembrolizumab	0,91	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Dabrafenib, HR SG vs. pembrolizumab	1,36	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Dabrafenib, HR SSP vs. pembrolizumab	0,77	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Dabrafenib + trametinib, HR SG vs. pembrolizumab	1,09	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Dabrafenib + trametinib, HR SSP vs. pembrolizumab	0,56	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Encorafenib + binimetinib, HR SG vs. pembrolizumab	1	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Encorafenib + binimetinib, HR SSP vs. pembrolizumab	0,53	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Dacarbazine, HR SG vs. pembrolizumab	1,89	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Dacarbazine, HR SSP vs. pembrolizumab	2,38	Erreur standard	NA	NA	Log-normal	
Scores d'utilité						
Utilité sans récurrence	0,8873	Erreur standard	0,8763	0,8979	Bêta	Variation à partir des erreurs standards des données de l'essai KEYNOTE-716
Utilité récidive RL	0,8498	Erreur standard	0,8148	0,8818	Bêta	

Utilité réci- dive MD pré- progression	0,8	20%	0,64	0,96	Bêta	Variation à partir des er- reurs stan- dards des données de l'essai KEYNOTE- 006
Utilité MD post-progres- sion	0,69	20%	0,552	0,828	Bêta	
Désutilité EI	-0,067	Erreur stan- dard	-0,0848	-0,0488	Bêta	Variation à partir des er- reurs stan- dards des données de l'essai KEYNOTE- 716
Désutilité liée à l'âge	-0,00026	-	NA	NA	Bêta	Erreur stan- dard égale à une variation de 20% dans l'analyse pro- babiliste
Désutilité liée à l'âge²	-0,00033	-	NA	NA	Bêta	
Désutilité liée au sexe mas- culin	-0,02121	-	NA	NA	Bêta	
Paramètres de coûts						
Coûts suivi état SSR (par semaine, an- nées 1-3)	33,43	20%	26,74	40,11	Gamma	+/-20%
Coûts suivi état SSR (par semaine, an- nées 3-5)	2,89	20%	2,31	3,47	Gamma	
Coûts suivi état SSR (par semaine, an- nées 5-10)	0,63	20%	0,50	0,76	Gamma	
Coûts suivi état RL (par semaine, an- nées 1-3)	33,43	20%	26,74	40,11	Gamma	
Coûts suivi état RL (par semaine, an- nées 3-5)	2,89	20%	2,31	3,47	Gamma	
Coûts suivi état RL (par semaine, an- nées 5-10)	0,63	20%	0,50	0,76	Gamma	
Coûts de chi- rurgie état RL	1231,15	20%	984,92	1477,38	Gamma	

(one-time à l'entrée)					
Coûts suivi état MD (one-time à l'entrée)	901,40	20%	721,12	1081,68	Gamma
Coûts suivi état MD pré-progression (par semaine)	72,59	20%	58,08	87,11	Gamma
Coûts suivi état MD post-progression (par semaine)	79,54	20%	63,64	95,45	Gamma
Coûts de suivi spécifiques pembrolizumab état SSR	112,42	20%	89,94	134,90	Gamma
Coûts de suivi spécifiques pembrolizumab état RL	112,42	20%	89,94	134,90	Gamma
Coûts de suivi spécifiques pembrolizumab état MD	62,59	20%	50,08	75,11	Gamma
Coûts de fin de vie (one-time)	4331,19	20%	3464,95	5197,43	Gamma
Coût administration IV	510,43	20%	408,34	612,52	Gamma
Coût EI pembrolizumab	187,46	20%	149,97	224,95	Gamma
Coût EI observation	99,29	20%	79,43	119,15	Gamma

Source : dossier de l'industriel 11/2022

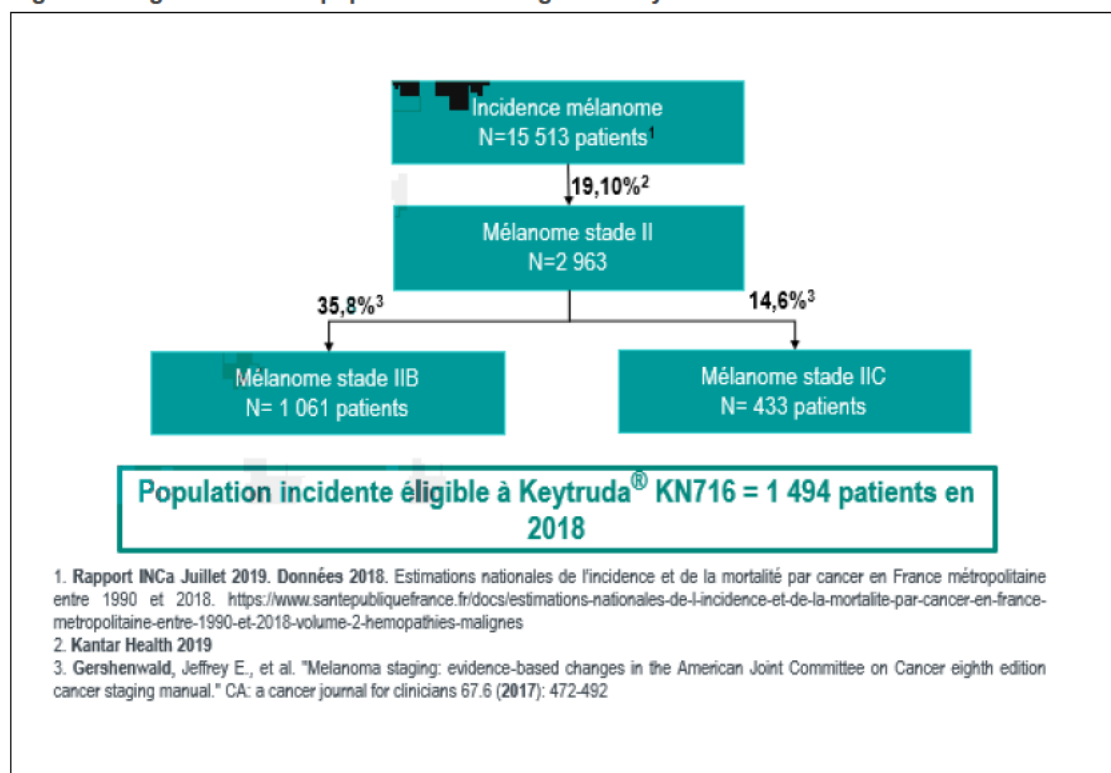
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

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

Population d'analyse et population cible

Figure 6 : Algorithme de la population cible éligible à Keytruda®



Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 40 : Projection des données d'incidence de mélanomes en France

Année	Taux d'évolution (Source)	Nombre de cas
2018	-	15 513
2019	2,90% (INCa)	15 963
2020	2,90% (INCa)	16 426
2021	1,62% (Kantar)	16 692
2022	1,40% (Kantar)	16 926
Année 1 (2023)	1,27% (Kantar)	17 141
Année 2 (2024)	1,18% (Kantar)	17 343

Année 3 (2025)	1,11% (Kantar)	17 535
Année 4 (2026)	0,95% (Kantar)	17 702
Année 5 (2027)	0,95% (Kantar)	17 870

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Scénarios comparés

5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 7 : Structure du modèle de l'AIB

	Scénario « sans » pembrolizumab	Scénario « avec » pembrolizumab
Options thérapeutiques incluses	- Prise en charge actuelle - Surveillance active	- Prise en charge actuelle : - Surveillance active - Nouvelle stratégie : - Surveillance active - Pembrolizumab
Parts de marché considérées	Prise en charge actuelle (Cf. section 4.5.3)	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (Cf. section 4.5.3)
Postes de coûts inclus	- Coûts d'acquisition - Coûts d'administration - Coûts de suivi de la maladie, - Coûts de gestion des EI, - Coûts de transport - Coûts des lignes ultérieures de traitement - Coûts de fin de vie.	- Coûts d'acquisition - Coûts d'administration - Coûts de suivi de la maladie, - Coûts de gestion des EI, - Coûts de transport - Coûts des lignes ultérieures de traitement - Coûts de fin de vie.
Différentiel de coût : Impact budgétaire lié à la prise en charge du pembrolizumab, dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB/IIC après résection complète de la tumeur.		

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 41 : Synthèse des sources de données retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

Transition	Source
Sans récurrence à récurrence loco-régionale	Données individuelles de l'essai KEYNOTE-716

Sans récurrence à récurrence avec métastase à distance Sans récurrence à décès	Données de mortalité de la population française selon l'âge et le sexe (2019)
Récurrence loco-régionale à récurrence avec métastase à distance Récurrence loco-régionale à décès	Données individuelles de l'essai KEYNOTE-716 Données de mortalité de la population française selon l'âge et le sexe (2019)
Récurrence avec métastase à distance à décès	Essai KEYNOTE-006 Méta-analyse en réseau des essais contrôlés randomisés évaluant les traitements indiqués dans le mélanome avancé Données de mortalité de la population française selon l'âge et le sexe (2019)

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 42 : Evénements indésirables pris en compte dans le modèle

Evénement indésirable grade 3-4	Surveillance active (%)	Pembrolizumab (%)	Nombre moyen d'EI par patient
Hypertension	3,5%	3,3%	1,36
Diarrhée / colite	0,2%	2,7%	1,00
Prurit	0,4%	1,4%	1,00
Hépatite auto-immune / augmentation des ALAT	0,6%	2,4%	1,00
Augmentation des lipases	1,6%	1,2%	1,43
Hypophysite	0%	1,2%	EI chronique
Hypothyroïdie	0,8%	11,6%	EI chronique
Hyperthyroïdie	0%	3,3%	EI chronique
Hypertension	7,2%	6,2%	EI chronique
Insuffisance surrénale	0%	2,2%	EI chronique
Source	Essai KEYNOTE-716		

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Mesure et valorisation des coûts

Tableau 43 : Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB

Postes de coûts par cycle	Surveillance active	Pembrolizumab
Acquisition du produit	0€	2 647,04€
Administration du produit	0€	514,94€
Transport aller-retour entre le domicile du patient et le centre hospitalier	113,75€	113,75€
Coûts de suivi – état sans récurrence	90,47 €	31,82 €
Coûts de suivi – état récurrence loco-régionale	49,70 €	31,82 €

Coûts de suivi – état métastase à distance	Pré-progression : 113,09 € Post-progression : 112,54 €	Pré-progression : 102,34 € Post-progression : 101,79 €
Événements indésirables (appliqués en une fois)	233,35 €	176,02 €
Traitements de ligne ultérieure (appliqués en une fois)	23 995,17 €	40 669,48
Fin de vie (appliqués à chaque décès)	4 401,54€	4 401,54€

Source : dossier de l'industriel 11/2022

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

Tableau 44 : Analyse de référence : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres de l'AIB	Résultat basse	borne	Résultat haute	borne	Variation à la baisse	Variation à la hausse
Incidence du mélanome en 2018					-20%	20%
HR de la SSP pour le dabrafenib + trametinib en 1L					-19%	6%
Probabilités de transitions : état de récurrence locorégionale vers métastases à distance, bras surveillance active					10%	-8%
Probabilités de transitions : état de récurrence locorégionale vers métastases à distance, bras pembrolizumab					-7%	4%
Taux de SSP en 1L, bras pembrolizumab					-6%	5%
HR de la SSP pour nivolumab + ipilimumab en 1L					-4%	2%
Durée de traitement en 2L métastatique par nivolumab + ipilimumab					2%	-2%
HR de la SSP pour encorafenib + binimetinib en 1L					-3%	1%
Coût administration IV					-2%	2%
Durée de traitement en 1L métastatique par nivolumab + ipilimumab					2%	-1%
HR de la SSP pour nivolumab en monothérapie en 1L					-2%	1%
Durée de traitement en 1L métastatique par pembrolizumab					1%	-1%
Durée de traitement en 2L métastatique par ipilimumab en monothérapie					1%	-1%

Durée de traitement en 1L métastatique par nivolumab en monothérapie			1%	-1%
Durée de traitement en 2L métastatique par pembrolizumab			1%	-1%
Durée de traitement en 1L métastatique par dabrafenib + tramétinib			1%	-1%
Taux d'incidence du mélanome en 2019 et 2020			-1%	1%
Durée de traitement en 1L métastatique par vemurafenib + cobimetinib			0%	0%
Durée de traitement en 2L métastatique par nivolumab en monothérapie			0%	0%
Taux d'incidence du mélanome en 2021			0%	0%

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Tableau 45 : Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

Paramètres	Valeur de référence	Valeur en scénario	Impact budgétaire cumulé	% variation par rapport à l'analyse de référence
Scénario 1 : Prix de pembrolizumab -25%	2 647,04 €	1 985,28 €		-35%
Scénario 2 : Prix de pembrolizumab -40%	2 647,04 €	1 588,22 €		-56%
Scénario 3 : Prix de pembrolizumab -50%	2 647,04 €	1 323,52 €		-70%
Scénario 4 : Pas de retraitement par anti-PD1 en situation adjuvante	Retraitement par pembrolizumab 18 mois après une rechute au stade III	Pas de retraitement par anti-PD1		-3%
Scénario 5 : Retraitement par pembrolizumab uniquement (au sein des immunothérapies disponibles) après récurrence des métastases à distance	Retraitement par anti-PD1	Retraitement par pembrolizumab seul 18 mois après une rechute au stade IV		-10%
Scénario 6 : Diminution des parts de marché du pembrolizumab	Année 1 : Années suivantes :	Année 1 : Années suivantes :		-22%
Scénario 7 : Intensité relative de la dose de pembrolizumab à 100%	98,8%	100%		<1%
Scénario 8 : Distribution 30-70% du pembrolizumab au Q6W-Q3W du schéma posologique	100%-0%	30%-70%		<1%

Scénario 9 : Caractéristiques des patients français de l'étude KN-716	KN-716 (ITT)	KN-716 (patients français)	██████████	7%
Scénario 10 : Distribution exponentielle pour la transition stade II vers stade III-IV	Log-normale	Exponentielle	██████████	-1%
Scénario 11 : Horizon temporel 3 ans	5 ans	3 ans	██████████	-38%
Scénario 12 : Absence EI dans le bras surveillance active	EI dans les deux bras	Pas EI bras surveillance active	██████████	<1%
Scénario 13 : Absence EI dans les deux bras	EI dans les deux bras	Pas EI	██████████	<1%
Scénario 14 : repondération des EIs sélectionnés sur une base 100% pour simuler la prise en compte de la totalité des EIs de grade 3/4 à partir de l'essai	Prise en compte de EI dans les deux bras	Repondération 100% des EI sélectionnés	██████████	<1%
Scénario 15 : Taux d'évolution incidence mélanome constant à 2,9%	Taux décroissant dans le temps	2,9%	██████████	9%

Source : dossier de l'industriel 11/2022

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	73
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	74

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 26/07/2022) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience et d'impact budgétaire (version 26/07/2022) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version 26/07/2022) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience et d'impact budgétaire (version actualisée du 09/11/2022) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version actualisée du 09/11/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 09/11/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative de la DEAI et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

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

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficacité

Contexte administratif

Le rationnel de ne pas mener d'analyse économique pour l'extension pédiatrique du stade III est acceptable. Toutefois, pouvez-vous préciser la proportion que la population pédiatrique représenterait par rapport à l'ensemble de l'indication ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Horizon temporel

Il est attendu une discussion approfondie sur le choix de la durée de l'horizon temporel de 40 ans, au regard de l'âge des patients simulé dans le modèle (59 ans), de l'espérance de vie des patients français selon l'INSEE (≈ 80 ans) et de l'incertitude générée par un horizon temporel long.

En l'absence d'arguments suffisants, l'analyse de référence pourra être modifiée à 20 ans. Dans tous les cas, pouvez-vous nous fournir les simulations complètes du modèle à un horizon temporel de 20 ans (analyses déterministe, probabiliste et en scénario) ?

Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité un horizon temporel de 10 ans ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

L'estimation des probabilités de transition de l'état récidive loco-régionale à décès sont issues d'une étude en vie réelle américaine. Pouvez-vous nous confirmer que pour les patients recevant un traitement adjuvant, la probabilité de transition vers le décès est celle observée dans l'étude USON ? Si c'est bien le cas, pouvez-vous discuter de la transposabilité de la prise en charge des patients entre l'étude en vie réelle américaine et la pratique française actuelle ? En effet, l'annexe 11 évoque l'utilisation de traitements adjuvants qui ne sont plus utilisés en France, ainsi une discussion concernant l'impact de ce choix sur le résultat est attendue.

Données cliniques

Pouvez-vous apporter plus d'explication sur la raison qui n'a pas conduit à l'exclusion des 5% des patients qui ont eu une déviation importante du protocole ?

Il est précisé que la durée maximum de traitement était égale à 1 an. Toutefois, 10% des patients ont bénéficié d'une plus longue durée de traitement. Pouvez-vous préciser les durées des traitements de ces patients ainsi que les raisons ayant motivées un maintien du traitement au-delà de la période prévue ? Afin de documenter l'impact de ce choix sur le résultat pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité n'intégrant pas ces patients ? A minima une discussion est attendue.

Les données d'efficacité intégrées sont immatures. Il est précisé dans le rapport technique que les données d'efficacité pour la SSR sont estimées à partir de la première analyse intermédiaire et à partir de la 3ème analyse intermédiaire pour la SSMD. Ainsi, afin de limiter l'incertitude, pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité intégrant les données d'efficacité de la SSR à partir de la 3ème analyse intermédiaire et de discuter de l'impact de ce choix sur le résultat ?

Le critère de jugement principale de l'essai Keynote-716 est la SSR définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue de la première récidive (locale ou régionale ou à distance ou du décès). Ainsi, l'effet traitement a été démontré sur ce critère. Le choix d'intégrer un effet traitement spécifique à chaque type de récidive à partir de l'état sans récidive basé sur moins de 5% d'évènements est discutable. De plus, selon les experts, il existe une très faible probabilité que les patients décèdent de leur maladie depuis l'état sans récidive. Ainsi, pouvez-vous :

Justifier l'intégration d'un effet traitement selon le type de récidive sans que cela ne soit un critère de jugement de l'essai ?

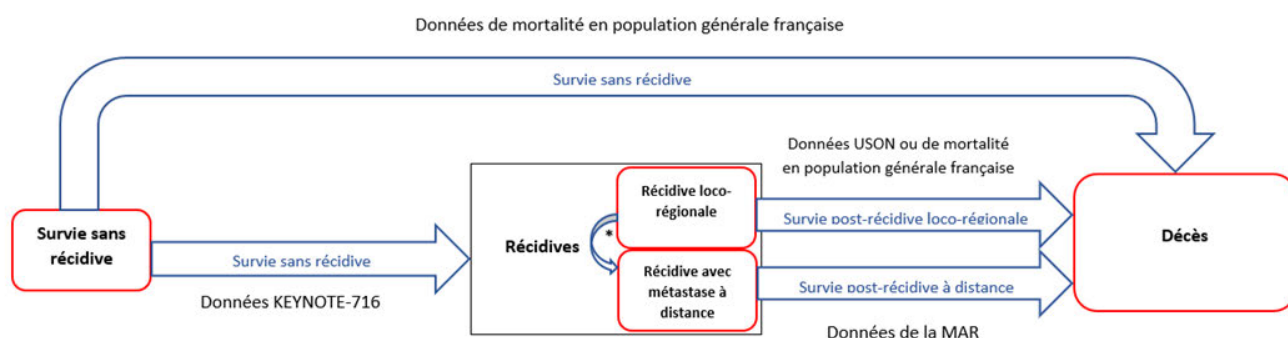
Intégrer les données de mortalité de la population générale pour documenter les probabilités de transition de l'état « survie sans récidive » à l'état « décès » ? De la même manière l'intégration de données de mortalité spécifiques à partir de l'état « récidive loco-régional » est à discuter. En l'absence d'arguments robustes, il est attendu à minima une analyse de sensibilité intégrant les données de mortalité de la population générale.

Expliquer la méthode d'intégration de la survie sans maladie de l'essai Keynote-716 permettant d'estimer les probabilités de transition de l'état « récidive loco-régionale » à l'état « métastases à distance ». En effet, le critère de jugement de l'essai Keynote-716 estime la SSMD à partir de la randomisation et non de la récidive loco-régionale ?

Justifier le choix d'intégrer en analyse de référence les données de l'essai Keynote-716 pour documenter les probabilités de transition de l'état « récidive loco-régionale » à l'état « métastase à

distance » et non celle de l'essai Keynote-054 au regard de la maturité des données ? Pouvez-vous discuter et présenter l'origine de l'impact important sur le résultat de ce choix ?

Enfin, au regard de la figure suivante, représentant une nouvelle structure du modèle, intégrant les sources d'efficacité discutées aux points précédents, pouvez discuter du choix de la structure de votre modèle ?



*Données KEYNOTE-716 ou KEYNOTE-054

Une même probabilité de transition a été utilisée pour tous les traitements adjuvants après la récurrence loco-régionale. Au regard des différents traitements adjuvants, ce choix semble constituer une hypothèse forte, ainsi pouvez-vous justifier ce choix à partir d'arguments cliniques robustes ?

Pouvez-vous justifier le choix de ne pas permettre le retraitement des patients par pembrolizumab au-delà de 18 mois en analyse de référence (dans l'état « récurrence loco-régionale » et dans l'état « métastases à distance ») ? En effet, au regard de l'impact important de ce choix sur le résultat (RDCR +26%) et de l'avis des experts ce choix est discutable.

Méta-analyse en réseau

L'avis d'efficacité rendu pour Keytruda en adjuvant dans le traitement du mélanome de stade III présentait une réserve sur la méta-analyse en réseau permettant de modéliser la survie après récurrence à distance. Ainsi pouvez-vous répondre aux points suivants :

Il est présenté que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas validée pour l'ensemble des traitements. L'hypothèse simplificatrice selon laquelle la proportionnalité des risques des traitements du mélanome avancé serait validée n'est pas acceptable. Il est nécessaire de mettre en place une méthodologie alternative et adaptée pour estimer les effets traitements relatifs, a minima une discussion approfondie est attendue.

Pouvez-vous expliquer le choix d'estimer les HR issues de la méta-analyse par rapport au pembrolizumab qui ne semble pas être le traitement de référence du réseau ?

Événements intercurrents

Pourriez-vous indiquer, la proportion d'EI intégrée dans le modèle par rapport à l'ensemble des EI de grade 3-5 observé dans l'essai ?

Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité testant l'hypothèse d'absence d'EI dans le bras surveillance active ?

Hypothèses d'extrapolations

Au regard de vos réponses à la Question 5, pouvez-vous, si nécessaire, présenter l'hypothèse des risques proportionnels pour chaque transition à partir de l'état survie sans récurrence ?

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. Au regard de la durée de traitement de 1 an et de l'horizon temporel par rapport à la durée des données à long terme (4 ans), pouvez-vous réaliser en analyse de référence une diminution de l'effet traitement à partir de 4 ans. En l'absence de données disponibles un choix conservateur est à privilégier en analyse de référence.

De plus, conformément au guide méthodologique, pouvez-vous nous communiquer les analyses permettant d'estimer les résultats de santé sous les 2 hypothèses supplémentaires suivantes : un effet de traitement relatif nul après la période d'observation, un effet de traitement relatif nul après la durée de traitement ?

Concernant l'analyse de sensibilité intégrant une guérison à 5 ans, pouvez-vous confirmer qu'elle s'applique bien aux deux bras de traitement ? De plus, comme le mentionnent les experts, certains patients au stade métastases à distance vont présenter une réponse complète et peuvent donc être considérés en rémission après 5 ans, ainsi pouvez-vous réaliser l'analyse de sensibilité intégrant une guérison à 5 ans également pour les patients de l'état « métastases à distance » ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Pouvez-vous nous communiquer le rapport d'analyse statistique complet permettant de décrire la méthode d'estimation des scores d'utilité ?

Comme mentionné dans la rencontre pré-dépôt, il est précisé que seules 52 récurrences loco-régionales sont observées, pouvez-vous discuter de la robustesse des données d'utilités intégrées pour cet état de santé ? Afin d'explorer l'incertitude associée à ce choix pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité intégrant pour l'état récurrence loco-régionale les données d'utilité de l'essai Keynote-054 ? La source la plus robuste sera à privilégier en analyse de référence, le cas échéant une discussion est attendue.

La désutilité associée aux EI est une désutilité moyenne et non spécifique à chaque EI estimée à partir de l'essai Keynote-716. Cette méthode est valide uniquement si la collecte des questionnaires de qualité de vie a bien été réalisée au moment de la survenue des EI retenus. Pouvez-vous apporter des éléments de discussion sur ce point ? Une analyse de sensibilité utilisant des données de la littérature est attendue afin de documenter l'impact de ce choix méthodologique sur le résultat. De plus, l'utilisation d'une désutilité moyenne, renvoie à la nature des EI, en effet, il convient de s'assurer que l'éventuelle gravité plus importante d'événements moins fréquents ne viendrait pas inverser la désutilité totale associée aux EI. Dans ce contexte, pouvez-vous discuter que la fréquence des EI pris en compte ne soit pas favorable au produit au regard de la désutilité associée ?

Pouvez-vous discuter le choix de ne pas intégrer de désutilités spécifiques aux EI pour les traitements ultérieurs ?

VALIDATION

La présentation de la validité interne des données de SSR n'a pas été évaluée en fonction du type de première récurrence (récurrence loco-régionale, métastases à distance, décès). Pouvez-vous nous fournir les résultats de la validité interne en fonction du type de première récurrence ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

Dans le tableau 59 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité, il est mentionné que les scores d'utilité liés à la récurrence avec métastase à distance en pré-progression et à la récurrence avec métastase à distance en post-progression, ont été testés en analyse de sensibilité par des variations à partir des erreurs standards des données de l'essai KEYNOTE-716. Dans la mesure où ces scores d'utilité sont issus de l'essai KEYNOTE-006, pouvez-vous nous confirmer qu'il s'agissait d'une erreur ?

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.

Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité un horizon temporel de 3 ans ?

Pouvez-vous davantage étayer vos hypothèses de prises de marché, en particulier en 1^{re} année, compte tenu de l'absence de traitement alternatif modélisé ? Un scénario proposant une pénétration plus rapide de pembrolizumab pourrait être envisagée.

Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité l'effet d'une évolution de l'incidence basée sur le taux d'évolution constant de 2,9% estimé par l'INCa ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1: Structure du modèle	40
Figure 2 : Logarithme du risque cumulé des probabilités de transition - SSR KEYNOTE-716	44
Figure 3 : Courbes d'incidence cumulée prédites et observées pour la transition de l'état sans récurrence à récurrence locorégionale - bras pembrolizumab	45
Figure 4 : Courbes d'incidence cumulée prédites et observées pour la transition de l'état sans récurrence à récurrence avec métastases à distance - bras pembrolizumab	45
Figure 6: Synthèse des sources intégrées dans le modèle	46
Figure 7 : Algorithme de la population cible éligible à Keytruda®	66
Figure 8 : Structure du modèle de l'AIB	67

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6: Caractéristiques des patients de la population ITT et de la population française de l'essai KEYNOTE-716 comparées aux caractéristiques des patients de l'étude d'Eggermont et al. 2020	39
Tableau 7: Evénements indésirables pris en compte dans le modèle	40
Tableau 8: Traitements reçus au stade III après récurrence locorégionale	41
Tableau 9: Parts de marché des traitements de 1ère ligne au stade IV en fonction de l'éligibilité aux immunothérapies	42
Tableau 10: Parts de marché des traitements de 2ème ligne au stade IV en fonction de l'éligibilité aux immunothérapies	42
Tableau 11 : Classement des critères EQM des projections obtenues pour la SSR à partir des données de l'essai KEYNOTE-716 - bras pembrolizumab	43
Tableau 12 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état SSR en fonction des différentes sources (prédites vs. Modélisées) – bras pembrolizumab	46
Tableau 13 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état SSR en fonction des différentes sources (prédites vs. modélisées)- bras surveillance active	46
Tableau 14 : Taux de survie lié à la SSR et à la SSMD dans les études KEYNOTE-716 et KEYNOTE-054 - bras surveillance active	47
Tableau 15 : Taux de survie lié à la SSR et à la SSMD dans les études KEYNOTE-716 et KEYNOTE-054 - bras pembrolizumab	47

Tableau 16 : Validation externe des données de SSR, SSMD et SG prédite par le modèle - Bras surveillance active	47
Tableau 17 : Complétion du questionnaire EQ-5D-5L au cours du temps _ KEYNOTE 716	48
Tableau 19 : Désutilités issues de publications	48
Tableau 20 : Synthèse des données d'utilité	49
Tableau 21 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie	49
Tableau 22 : Postes de coûts pris en compte et méthodologie générale d'estimation	50
Tableau 23 : Détail des coûts de traitements	50
Tableau 25 : Coût d'administration des traitements	50
Tableau 26 : Estimation du coût du transport	51
Tableau 27 : Coût des consultations médicales	51
Tableau 28 : Coûts des actes biologiques inclus dans le suivi des patients	51
Tableau 29 : Coûts des actes techniques inclus dans le suivi des patients	52
Tableau 30 : Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi pour le bras pembrolizumab	52
Tableau 31 : Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi pour le bras surveillance active ou autre traitement ultérieur	53
Tableau 32 : Coûts des EI de grade 3-5	54
Tableau 33 : Coûts des EI chroniques de grade 2+	54
Tableau 34 : Coût de la chirurgie d'exérèse de la tumeur au stade III	55
Tableau 35 : Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs	55
Tableau 36 : Calcul des coûts liés à la fin de vie	56
Tableau 37 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	57
Tableau 38 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix structurants	57
Tableau 39 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation	58
Tableau 40 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	59
Tableau 41 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	61
Tableau 42 : Projection des données d'incidence de mélanomes en France	66
Tableau 43 : Synthèse des sources de données retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle	67
Tableau 44 : Événements indésirables pris en compte dans le modèle	68
Tableau 45 : Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB	68
Tableau 46 : Analyse de référence : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	69
Tableau 47 : Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	70

Références bibliographiques

Eggermont AMM, Rutkowski P, Dutriaux C, Hofman-Wellenhof R, Dzwilski P, Marples M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon-alfa2b vs observation in stage II B/C patients with ulcerated primary: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18081 randomised trial. *Eur J Cancer*. juill 2020;133:94-103.

Grange F, Vitry F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, Hédélec G, et al. Variations in Management of Stage I to Stage III Cutaneous Melanoma: A Population-Based Study of Clinical Practices in France. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 mai 2008 [cité 27 avr 2022];144(5). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.144.5.629>

Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ*. févr 2013;14(1):57-66.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8 th Edition. *CA Cancer J Clin*. nov 2017;67(6):472-92.

Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*. 21 oct 2008;6(1):84.

Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*. 1 mai 2010;26(5):1091-6.

Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. août 2010;13(5):509-18.

Kandel M, Dalle S, Bardet A, Allayous C, Mortier L, Dutriaux C, et al. Quality-of-life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life. *Cancer*. févr 2020;126(3):611-8.

Gisquet E. Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008). *INVS* [Internet]. [cité 10 sept 2020]; Disponible sur: /notices/ou-meurt-on-en-france-analyse-des-certificats-de-deces-1993-2008

Les Comptes de la Sécurité Sociale – juin 2016

Abréviations et acronymes

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALAT	Alanines aminotransférases
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance maladie obligatoire
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVG	Année de vie gagné
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CNEDiMTS	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
DAF	Dotation Annuelle de Financement
DEAI	Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation
DGF	Dotation Globale de Fonctionnement
EAL	Exploration des anomalies lipidiques
ECG	Electrocardiogramme
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ENC	Echelle Nationale des Coûts
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQM	Erreur quadratique moyenne
ERE	Erreur relative d'échantillon
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjour
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
IPC	Indice des Prix à la Consommation
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique

ITT	Intention de traiter
MAR	Méta-analyse en réseau
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
OQN	Objectif Quantifié National
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality-adjusted life year
RCDR	Ratio différentiel coût résultat
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SEM	Service d'évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SSM	Survie sans métastases
SSMD	Survie sans métastases à distance
SSP	Survie sans progression
SSR	Survie dans récurrence
TSH	Thyréostimuline
TTC	Toutes Taxes Comprises
USON	US Oncology Network
VSL	Véhicule Sanitaire Léger

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

