



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

KEYTRUDA (pembrolizumab)

Dans le traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques

Validé par la CEESP le 28 mars 2023

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	37
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	40
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	40
4.1.1. Choix structurants	40
4.2. Modélisation	40
4.2.1. Population simulée	40
4.2.2. Structure du modèle	45
4.2.3. Estimation des courbes de survies	45
4.2.4. Estimation des événements intercurrents du modèle	51
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	53
4.4. Mesure, valorisation et calcul des coûts	59
4.4.1. Coût d'acquisition et d'administration des traitements	61
4.4.2. Coût de transport	66
4.4.3. Coût de suivi de la pathologie	66
4.4.4. Coût des traitement chirurgicaux	72
4.4.5. Coût de prise en charge des EI	78
4.4.6. Coût de fin de vie	79
4.4.7. Synthèse de la mesure, de la valorisation et du calcul des coûts	80
4.5. Validation	84
4.5.1. Validation interne	84
4.5.2. Validation externe	85
4.5.3. Validation croisée	86

4.6.	Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	89
4.6.1.	Résultats dans l'analyse de référence	89
4.6.2.	Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	92
5.	Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	100
5.1.	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	100
5.1.1.	Estimation de la population cible	100
5.1.2.	Structure du modèle	104
5.1.3.	Estimation des postes de coûts	104
5.1.4.	Synthèse des choix méthodologiques dans l'analyse d'impact budgétaire	105
5.2.	Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	107
5.2.1.	Présentation des populations	107
5.2.2.	Coût totaux et désagrégés par poste	107
5.3.	Analyses de sensibilité de l'AIB	109
5.3.1.	Analyses de sensibilité déterministes	109
5.3.2.	Analyse de sensibilité sur les choix structurants, hypothèses et prix	112
	Table des annexes	118
	Table des illustrations et des tableaux	129
	Références bibliographiques	137
	Abréviations et acronymes	140

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 – mars 2023 – 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 la population des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 24/01/2022 en procédure centralisée. La population d'analyse de l'analyse économique concerne en revanche les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

L'industriel estime la population cible à 1 700 patients par an dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité HT par UCD en vigueur était de 2 592,6 € HT, pour 100 mg (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 important dans la stratégie thérapeutique (ASMR II) ;
- Un RDCR de 29 342 €/QALY versus la surveillance active au prix de 2 647,04 € TTC retenu (prix modélisé de 5 294,08 € PPTTC pour une dose fixe de 200mg par administration) ;
- Un impact budgétaire d'environ [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de 2 647,04 € TTC retenu (prix modélisé de 5 294,08 € PPTTC pour une dose fixe de 200mg par administration).

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^{ème} année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique un impact sur les conditions de prise en charge des malades, offrant une option de traitement adjuvant dans le carcinome à cellules rénales.

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

L'industriel mentionne de nombreuses études évaluant KEYTRUDA (pembrolizumab) en cours et qui sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans les prochaines années. L'industriel

ne présente que les études faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), notamment dans le cancer du poumon.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association pour la Recherche sur les Tumeurs du Rein (A.R.Tu.R) a été transmise à la HAS.

Cette contribution souligne l'importance d'un traitement adjuvant permettant de mettre à distance les récurrences de la maladie ainsi que l'initiation des lignes ultérieures de traitements métastatiques. Le carcinome rénal est à l'origine d'un impact pluriel sur la qualité de vie des patients (physique, fonctionnel, psychologique mais aussi professionnel et familial), à cause notamment de l'absence d'espoir de guérison et de la nécessité pour les patients d'apprendre à vivre avec leur pathologie. Ce constat fait écho aux options thérapeutiques limitées en adjuvant dans le CCR et met en exergue la nécessité de disposer de nouvelles options.

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 chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes et 3 mineures portant sur les éléments suivants :

- La robustesse de l'extrapolation de la « survie sans maladie » est discutable au regard de l'ajustement des données et incertaine sur l'horizon temporel. Ce constat est conforté par les analyses de sensibilité déterministes qui soulignent une forte variabilité du RDCR ;
- L'estimation de la probabilité de transition de l'état « récurrence loco-régionale » vers l'état « métastase à distance » manque de robustesse en raison de la variabilité de l'estimation ponctuelle des récurrences et de l'incertitude associée à l'hypothèse d'un risque de récurrences supposé constant dans le temps ;
- L'intégration d'un décrétement appliqué pour estimer le score d'utilité de l'état « récurrence loco-régionale » est non démontrée et non discutée ;
- L'absence d'exploration de l'incertitude relative à la durée de traitement dans les analyses de sensibilités, notamment probabilistes, alors que des statistiques descriptives associées à cette variable sont disponibles.

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

- Sur un horizon temporel de 30 ans, et au prix public TTC de 2 647,04 € (prix modélisé de 5 294,08 € PPTTC pour une dose fixe de 200mg par administration), l'analyse de l'efficience du pembrolizumab dans la population d'analyse conduit à un RDCR de 23 355 €/AVG et de 29 342 €/QALY versus la surveillance active, considérant un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 28 339,03 €, et un différentiel de 14,5 mois pour les années de vie gagnées (AVG) et de 11,64 mois pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs).
- Toutefois, ce niveau de RDCR est à interpréter avec précaution au regard des analyses de sensibilité déterministes soulignant la sensibilité du RDCR à certains des paramètres d'efficacité utilisés dans les lois d'extrapolation. A titre d'exemple, toutes choses égales par ailleurs, la variation des bornes de l'intervalle de confiance à 95 % du paramètre de la loi exponentielle

retenue pour extrapoler la probabilité de transition de l'état « survie sans maladie » vers l'état « récurrence loco-régionale », fait varier le RDCR entre -48 % et +128 %. De plus, la probabilité de transition de l'état « récurrence loco-régionale » vers l'état « métastase à distance » est incertaine, au regard de la source de données utilisée (le recours alternatif aux données de la base américaine SEER augmente le RDCR de 26 %) et de la méthode d'estimation et ses hypothèses (peu d'événements observés, hypothèse d'une probabilité constante dans le temps). Le RDCR est très sensible aux variations de certains paramètres des polynômes fractionnaires de la méta-analyse (à titre d'exemple, la variation du HR de la survie globale pour nivolumab/cazozantinib à la borne inférieure conduit à un RDCR de 341 657 €/QALY).

- Toutes choses égales par ailleurs, lorsque le prix public de pembrolizumab baisse de 25 % et 50 %, le RDCR par rapport à la surveillance active diminue respectivement de 48 % et 96 %.

Pour une disposition à payer d'environ 66 500 €/QALY, la probabilité pour pembrolizumab d'être coût-efficace est de 80 %.

- Certaines limites méthodologiques génèrent une incertitude dont l'impact sur l'estimation du RDCR reste non quantifiable :
 - L'intégration d'un effet traitement selon le type de récurrence, bien que cela ne corresponde pas directement au critère de jugement de l'essai clinique KEYNOTE-564 ;
 - L'extrapolation des probabilités de transition dépendantes du type de récurrence repose sur des données de l'essai clinique KEYNOTE-564 peu matures (faible nombre d'observations, médianes de survie non atteintes) ;
 - L'application d'une perte de qualité non statistiquement significative pour l'estimation du score d'utilité de l'état « récurrence loco-régionale ».

Il est important de mettre en perspective l'interprétation des résultats avec la prise en compte des traitements métastatiques, dont l'estimation de l'efficacité demeure incertaine, et qui par ailleurs représente environ 50 % du coût total du bras pembrolizumab, et environ 86 % pour le bras surveillance active.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du pembrolizumab (KEYTRUDA) est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et 2 réserves mineures :

- La méthode retenue pour projeter la population cible manque de documentation et de robustesse ;
- L'exploration de l'incertitude sur l'estimation des parts de marché du pembrolizumab est limitée.

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix public de 2 647,04 € TTC (prix modélisé de 5 294,08 € PPTTC pour une dose fixe de 200mg par administration) et selon une population cible cumulée à 5 ans estimée à 10 097 patients, l'impact budgétaire total sur 5 ans pour le traitement des patients traités par pembrolizumab (■■■■ patients, soit ■■■■ % de la population cible) s'établit à ■■■■■■ €, ce qui représente une augmentation de 24,3 % des dépenses totales. Cet impact budgétaire est estimé sous l'hypothèse incertaine que les parts de marché du pembrolizumab sont supposées ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ % à partir de l'année 2. En effet, au regard du changement de paradigme souligné par l'industriel par

l'introduction de pembrolizumab, les parts de marché pourraient être plus importantes, augmentant l'impact budgétaire du produit. Les résultats sont par ailleurs à lire avec précaution, au regard du poids des traitements au stade métastatique dans la modélisation et de l'incertitude relative à l'estimation de l'efficacité de ces traitements. En effet, les coûts des traitements au stade métastatique représentent respectivement 93 % et 22 % du coût total dans le scénario sans et avec pembrolizumab.

Toutes choses égales par ailleurs, avec des baisses de 25 %, 40 % et 50 % du prix public de pembrolizumab, l'impact budgétaire est réduit respectivement de 45 %, 72 % et 90 %. Sur un horizon temporel de 3 ans, l'impact budgétaire d'élève à [REDACTED] d'euros, soit une baisse de 40 % environ.

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 public de 2 647,04 € TTC et sur un horizon temporel de 30 ans, le RDCR de pembrolizumab versus la surveillance active est de 29 342 €/QALY (et de 23 355 €/AVG). Ce niveau de RDCR est à interpréter avec précaution au regard de :
 - Sa forte variabilité liée notamment à l'extrapolation de certains paramètres d'efficacité telle que la probabilité de transition de la « survie sans maladie » vers la « récurrence loco-régionale » ;
 - L'incertitude restant partiellement explorée sur l'estimation des probabilités de transition, la durée de traitement et la qualité de vie en cas de récurrence des patients ;
 - Des traitements au stade métastatique, dont l'estimation de l'efficacité demeure incertaine, et qui représentent une part importante des coûts totaux (environ 50 % du coût total du bras pembrolizumab, et environ 86 % pour le bras surveillance active).

La variabilité du RDCR est également illustrée par une disposition à payer de 66 500 €/QALY pour une probabilité d'être coût-efficace du pembrolizumab à environ 80 %.

- Bien que la structure du modèle permette de refléter l'histoire naturelle de la pathologie, plusieurs sources de données sont mobilisées pour alimenter le modèle, et des hypothèses simplificatrices sont posées (par exemple, certaines probabilités [de l'état « récurrence loco-régionale » vers l'état « métastase à distance » et de l'état « récurrence loco-régionale » vers l'état « Décès »] sont supposées constantes dans le temps).
- L'introduction de pembrolizumab dans l'indication analysée se traduit par une augmentation des dépenses des dépenses d'Assurance maladie sur 5 ans de l'ordre de [REDACTED] d'euros (soit une augmentation de 24 % environ). Cette estimation est marquée par une incertitude importante sur les parts de marché de [REDACTED] à partir de la deuxième année. Les résultats de cet impact budgétaire sont par ailleurs à interpréter au regard du poids des traitements au stade métastatique dans la modélisation. En effet, à l'instar de l'analyse de l'efficacité, l'estimation de l'efficacité des traitements au stade métastatique et leur répartition en pratique courante demeurent incertaines.

La mise à disposition de nouveaux traitements pour la prise en charge des patients atteints d'un carcinome rénal pose la question de la modélisation des séquences de traitement, intégrant des utilités et des coûts spécifiques à chaque ligne de traitement.

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 et la qualité de vie des patients ayant une récurrence.

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			
Transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée non assurée en termes d'âge, dont l'impact sur les résultats est limité	-		
Extrapolation de la « survie sans maladie » incertaine sur l'horizon temporel et discutable au regard du choix de la loi d'extrapolation notamment pour la transition « survie sans maladie → récurrence loco-régionale ». Les analyses de sensibilité déterministes associées soulignent une forte variabilité du RDCR		+	
Manque de robustesse dans l'estimation de la probabilité de transition « récurrence loco-régionale → métastases à distance » du fait de la variabilité de l'estimation ponctuelle des récurrences et d'un risque de récurrence supposé constant dans le temps		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Intégration d'un décrétement appliqué pour estimer le score d'utilité de l'état « récurrence loco-régionale » non démontré et non discuté		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Identification et mesure des postes de coûts non robustes, reposant sur l'avis de deux experts	-		
Validation			
Documentation insuffisante de la validation externe de la survie sans maladie et de la survie globale, les données SEER auraient pu être discutées	-		
Analyses de sensibilité			
Absence d'exploration de l'incertitude sur la durée de traitement de pembrolizumab dans les analyses de sensibilités notamment probabilistes, alors que des statistiques descriptives associées à cette variable sont disponibles		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Population cible			
Manque de documentation et de robustesse dans la méthode de régression linéaire retenue pour projeter la population cible		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Identification et mesure des postes de coûts non robustes, reposant sur l'avis de deux experts (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité)	-		
Analyses de sensibilité			
Exploration de l'incertitude sur l'estimation des parts de marché du pembrolizumab limitée (absence d'analyse de sensibilité explorant des scénarios sur une diffusion du produit plus importante au cours de l'horizon temporel)		+	
Manque d'exploration de l'incertitude sur la durée de traitement de pembrolizumab dans les analyses de sensibilités en scénario, alors que des statistiques descriptives (moyenne, médiane, écart-type...) associées à cette variable sont disponibles	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/m, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml
Laboratoire	MSD France
Domaine thérapeutique	Oncologie solide
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 24/01/2022 En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques
Indication demandée au remboursement	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques
SMR revendiqué	IMPORTANT
ASMR revendiquée	ASMR II dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Sans objet
Accès précoce	Sans objet
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 100 mg : 2 647,04 € TTC (2592,6 € HT) avec un coût modélisé de 5 294,08 € PPTTC (dose fixe de 200mg par administration) Coût de traitement annuel (acquisition du pembrolizumab): 91 764,05 € TTC
Population cible	Population cible : 1 700 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 65 930 €/patient sur un horizon temporel de 5 ans liée au coût d'acquisition de pembrolizumab au prix modélisé de 5 294,08 € PPTTC (dose fixe de 200mg par administration)
Montant remboursable	Les montants annuels remboursables dans l'indication sont les suivants : ██████████ € (en année 1) ; ██████████ € (en année 2) ; ██████████ € (en année 3) ; ██████████ € (en année 4) ; ██████████ € (en année 5), ██████████ € au total cumulé sur 5 ans.
CA annuel	CA toutes indications confondues : ██████████ d'euros par an TTC (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : commercialisé Espagne : commercialisé Italie : non commercialisé (absence de demande de prise en charge à date) Royaume-Uni : commercialisé Pays-Bas : commercialisé

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
<p>Mécanisme d'action du produit évalué</p>	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (<i>programmed death-1</i>), un régulateur négatif de l'activité de défense anti-tumorale des lymphocytes T. KEYTRUDA (pembrolizumab) bloque de manière directe la liaison entre le récepteur PD-1 et ses ligands (PD-L1, PD-L2). Ce blocage rétablit la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T activés pouvant conduire à un contrôle ou une destruction de la tumeur.</p>
<p>Pathologie concernée</p>	<p>Le cancer du rein est une maladie hétérogène avec une prédominance de carcinome à cellules rénales (CCR) (1) qui représente 80% des cancers du rein. Il existe 3 grands sous-types histologiques, le carcinome à cellules claires prédomine et représente plus 80% des cas.</p> <p>Les principaux facteurs de risque du cancer du rein sont le tabagisme, l'obésité, et l'hypertension artérielle. Certaines maladies peuvent également accroître le risque de cancer du rein comme l'insuffisance rénale chronique.</p> <p>En France, le cancer du rein est le 6^{ème} cancer le plus fréquent avec une incidence de 15 323 nouveaux patients diagnostiqués et 5 589 décès en 2018 . Il représente l'une des tumeurs malignes les plus mortelles en urologie, avec un taux de mortalité de, respectivement, 5 et 1,5 décès pour 100 000 habitants, chez l'homme et chez la femme (2–4).</p> <p>Le pronostic du patient dépend du stade de la maladie et s'aggrave en présence de métastases. Le cancer rénal engage le pronostic vital au stade métastatique. Il est de ce fait essentiel d'éviter l'évolution vers ce stade en le prenant en charge dès le stade localisé.</p>
<p>Prise en charge thérapeutique</p>	<p>La prise en charge thérapeutique standard du carcinome à cellules rénales localisé et localement avancé vise à guérir le patient en prévenant le risque de récurrence et d'évolution vers une maladie métastatique qui peut engager le pronostic vital à court terme. Elle repose en première intention sur une néphrectomie évaluée au cas par cas dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire selon les caractéristiques du patient et de la tumeur, tels que recommandés par les référentiels français et européen (AFU (5), ESMO (6), EAU (7)). Après le traitement chirurgical, la surveillance est la seule option, en l'absence d'inclusion dans un essai clinique. Une dizaine de spécialités ont été développées en traitement adjuvant ces dernières années sans qu'aucune n'ait obtenu d'AMM à ce jour en Europe. KEYTRUDA est aujourd'hui le premier et unique traitement adjuvant à disposer d'une AMM en Europe.</p> <p>Les patients initialement diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé à risque accru de récurrence, tels que définis dans l'étude KEYNOTE-564, ont 46% de risque de récurrence locale ou d'évolution vers une maladie métastatique dans les 5 ans après néphrectomie, en l'absence de traitement pour prévenir les récurrences à ce stade de la maladie (8).</p> <p>Le taux de survie à 5 ans, selon les données du SEER, est estimé à 93% au stade localisé, 73,5% au stade localement avancé et 14,3% au stade métastatique (9). Pour les patients M1 NED ayant subi une métastasectomie et ne présentant aucun signe de maladie, le taux de survie à 5 ans varie de 52% pour les patients avec une seule métastase, à 29% pour les patients avec plusieurs métastases.</p>
<p>Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Du besoin médical non couvert chez les patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques ; – De la réponse apportée par KEYTRUDA, compte tenu des données d'efficacité (en particulier les données démontrant un gain en termes de survie sans maladie) et de tolérance disponibles. <p>KEYTRUDA, administré pendant une durée maximale d'un an ou jusqu'à récurrence, ou toxicité jugée inacceptable, représente le premier et unique traitement adjuvant dans le</p>

carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel a déclaré qu'il existe de nombreuses études cliniques en cours, évaluant KEYTRUDA (pembrolizumab), seul ou en association dans différents organes. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.

Tableau 5 : Étude évaluant KEYTRUDA seul ou en association à un autre traitement en cours et faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du poumon		
KEYNOTE-091	Un essai randomisé de phase 3 évaluant l'efficacité en adjuvant du pembrolizumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'un CPNPC (stade précoce) réséqué.	En cours d'évaluation par l'EMA

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Analyser l'efficience de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	<ul style="list-style-type: none"> – L'objectif de l'analyse économique a été restreint par rapport à l'AMM afin d'assurer une cohérence avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique. La demande de remboursement correspond au périmètre de l'AMM mais la population d'analyse est cohérente avec les données de l'essai clinique KEYNOTE-564 [cf. population d'analyse]. – La population d'analyse représente environ 80 % (1) de la population couverte par l'AMM. 	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + analyse coût-efficacité (ACE)	Conforme	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	La perspective adoptée est acceptable.	Aucune
Horizon temporel : 30 ans L'industriel justifie cet horizon temporel relativement long par : <ul style="list-style-type: none"> – L'histoire naturelle de la maladie ; – Les résultats de l'essai clinique KEYNOTE-564 ; – L'âge moyen à l'initiation du traitement, de 58,4 ans dans l'essai clinique KEYNOTE-564, en cohérence avec la population d'analyse ; – La proportion de patients encore en vie à long terme dans la simulation ; NB : après 20 ans de simulation, 36% des patients sont toujours en vie dans le bras pembrolizumab et 28% dans le bras surveillance active. <ul style="list-style-type: none"> – Les précédentes évaluations médico-économiques de la HAS (10,11). <i>Analyses de sensibilité : HT de 10 ans (RDCR +247 %), HT de 20 ans (RDCR +40 %)</i>	Le choix de l'industriel de retenir un horizon temporel à durée limitée (réduit à 30 ans) est recevable compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – De l'histoire de la maladie (taux de survie à 5 ans de 93 % au stade localisé selon les données du SEER (9)) associée au contexte d'un traitement adjuvant ; – De l'âge moyen des patients de l'indication évaluée ; – Des données d'efficacité issues de l'essai clinique KEYNOTE-564 et intégrées dans le modèle (médianes de survie de SSM et de SG non atteintes dans les deux groupes de traitement) ; – De la durée du suivi disponible dans le cadre de l'essai clinique KEYNOTE-564 (médiane de suivi de 29,9 mois et de 29,2 mois dans, respectivement, les groupes pembrolizumab et placebo) ; Des analyses considérant des horizons temporels plus courts ont permis d'explorer l'incertitude associée à ce choix.	Aucune
Actualisation : taux de 2,5 % jusqu'à 30 ans	Conforme	Aucune

Analyses de sensibilité : taux de 0 % (RDCR -30 %), taux de 4,5 % (RDCR +33 %)

Population d'analyse : correspond à la population de l'essai clinique KEYNOTE-564, à savoir les patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Sous-population d'analyse : aucune

La population d'analyse correspond aux données disponibles de l'essai clinique KEYNOTE-564 et le périmètre de l'indication rendu éligible au remboursement (cf. Avis de transparence de janvier 2023).

Aucune

Options comparées

- Intervention évaluée : KEYTRUDA (pembrolizumab)
- Comparateur : surveillance active

Analyses de sensibilité : aucune

Le choix des comparateurs est clairement présenté et acceptable.

Aucune

Modélisation

Population simulée : population ITT de l'essai clinique KEYNOTE-564 incluant 994 patients dont 62 patients français. Les caractéristiques sont reportées ci-dessous.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients utilisées dans le modèle

Caractéristiques	Valeur (ET ou %)	Source
Age moyen (années)	58,4 (10,8)	KEYNOTE-564 – Population totale ITT
% Hommes/Femmes	71 / 29	
Poids (kg)	79 (3,05)	Avis d'efficacité Opdivo+Yervoy CCR avancé – population française (12)

Analyse de la transposabilité :

- Comparaison des caractéristiques des patients de l'essai clinique KEYNOTE-564 à celles des patients français de l'essai clinique ;

- L'analyse de la transposabilité de la population simulée par rapport à la population française, réalisée à partir de deux études uniquement, est acceptable, à l'exception de l'âge de la population.
- Les patients de l'essai clinique KEYNOTE-564 sont moins âgés que ceux de la population française (âge médian de 60 ans dans l'essai [57,5 pour les patients français de l'essai KEYNOTE-564] contre environ 65 ans – Brassier et al. (14)). L'industriel discute cette différence et estime que l'écart d'âge n'impacte pas les résultats de l'analyse d'efficacité. En effet, d'après les analyses en sous-groupes de l'essai clinique KEYNOTE-564, le HR de pembrolizumab versus placebo n'est pas statistiquement différent entre les patients de plus ou moins 65 ans. Néanmoins, selon des analyses réalisées par le SEM, pour un âge moyen simulé de 63 ans et de 65 ans, le RDCR augmente respectivement d'environ 10 % et 15 %.
- Concernant les catégories de risque des patients, seule la distribution des patients français issue de l'essai clinique KEYNOTE-564 est disponible. La répartition par niveau de risque dans la population française traitée en vie réelle reste inconnue.
- Enfin, il ne peut être exclu qu'il y ait certains patients ayant un score ECOG >1 en pratique courante (dans l'étude Brassier et al. (14) 23 % avec un ECOG ≥1) alors que non présents dans la population simulée.

Mineure

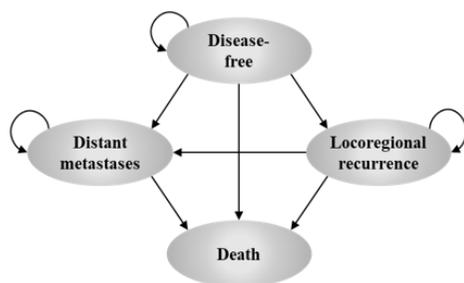
- Comparaison des caractéristiques des patients de l'essai clinique KEYNOTE-564 à celles des études issues de la littérature à savoir Marconi et al. (13) et Brassier et al. (14).

Analyses de sensibilité : simulation des caractéristiques des patients français de l'essai clinique KEYNOTE-564 (RDCR +1 %)

Modèle : Semi-Markov à 4 états de santé, à savoir :

- « Survie sans maladie » (SSM) ;
- « Récidive loco-régionale » (RLR) ;
- « Métastases à distance » (MAD) ;
- « Décès ».

Figure 1 : Structure du modèle



Analyse de sensibilité : aucune

- Le choix de la structure du modèle semi-markovienne est justifié au regard de l'histoire naturelle de la pathologie, i.e. contexte d'un traitement adjuvant. Dans ce cadre, les durées notamment de survie globale sont relativement longues (taux de survie à 5 ans de 93 % au stade localisé selon les données du SEER) et peu d'évènements (décès) ont été observés sur la durée de l'essai clinique. En effet, dans l'essai clinique KEYNOTE-564, il n'y a pas eu de démonstration de supériorité sur la survie globale. Le modèle semi-markovien offre donc plus de flexibilité afin d'intégrer des données externes dans la modélisation, permettant de documenter certaines probabilités de transition pour lesquelles trop peu d'évènements sont observés dans l'essai clinique.
- Le type de modèle retenu distingue le type de récurrence et permet de considérer une prise en charge des patients différenciée selon la récurrence, qu'elle soit loco-régionale ou à distance. Le pronostic des patients est aggravé en présence de métastases. Ce choix de modèle génère néanmoins de l'incertitude quant à l'estimation de la probabilité de transition « RLR → MAD » (cf. méthode d'estimation des probabilités de transition). De plus, ce choix implique de ne pas utiliser directement le critère de jugement principal de l'essai clinique KEYNOTE-564. Enfin, des sous-états pré et progression au sein de l'état de santé « MAD » sont considérés dans l'analyse.

Aucune

Événements intercurrents

Effets indésirables :

- Sélection des EI de grade ≥ 3 et EI liés au traitement observés dans l'essai clinique KEYNOTE-564 pour le bras pembrolizumab uniquement, complétés par un EI de grade 2 (hypothyroïdie chronique) jugé comme impactant la qualité de vie des patients ;
- Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois au 1^{er} cycle, à l'exception de l'EI chronique de grade 2 ;

Arrêts de traitement :

[Cf Méthode d'estimation des événements intercurrents]

[Cf Méthode d'estimation des événements intercurrents]

- Arrêts observés dans l'essai clinique KEYNOTE-564 (dont les principales raisons sont les EI et la récurrence de la maladie) et prise en compte d'une durée maximale de traitement de 1 an (reposant sur le RCP) ;

Traitement post-progression : traitements de 1^{re} ligne du carcinome rénal avancé ou métastatique, en distinguant les récurrences précoces (avant 12 mois depuis la fin du traitement adjuvant) ou tardives (après 12 mois fin de traitement adjuvant) autorisant un retraitement par immunothérapie, puis prise en compte des traitements ultérieurs après les traitements métastatiques de 1^{re} ligne.

Gestion de la dimension temporelle

- Durée de simulation : 30 ans
- Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle
- Hypothèses d'extrapolation :
 - *Les probabilités de transition*
 - Probabilités de transition « RLR → MAD », « RLR → Décès » et « MAD → Décès » supposées constantes dans le temps (en ajustant sur la population générale) ;
 - Intégration d'une hypothèse de perte d'effet traitement graduelle après la période d'observation (environ 4 ans).
 - *La durée de traitement* : Aucune extrapolation de la durée de traitement par pembrolizumab n'est nécessaire ;
 - *Les utilités* : Les scores d'utilités sont estimés par état de santé, avec un ajustement sur l'âge ;
 - *Les coûts* :
 - Les coûts unitaires sont supposés constants au cours du temps ;
 - Les coûts de suivi : la fréquence des consultations et examens décroît progressivement dans l'état "sans maladie".

Analyses de sensibilité : absence de perte de l'effet traitement (RDCR -34 %) ; Effet traitement nul après 1 an (RDCR +396 %) ; absence d'effet traitement à la fin de l'essai clinique (RDCR + 132 %) ; utilité non décroissante avec l'âge (RDCR -4,8 %)

Méthodes d'estimation des probabilités de transition

Sources de données : les données de l'essai clinique KEYNOTE-564, étude issue de littérature, et méta-analyse en réseau.

- Une durée de simulation assez longue (30 ans) est retenue afin de prendre les différentiels de coûts et de résultats, compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie [cf. analyse critique de l'horizon temporel].
- La durée des cycles d'une semaine est acceptable, bien que ne correspondant pas au rythme d'administration de pembrolizumab (cycle de 21 jours). Ce choix offre une certaine flexibilité dans l'intégration des coûts d'acquisition et administration des autres traitements.
- Le recours à une perte graduelle d'effet traitement après environ 4 ans en analyse de référence permet de limiter l'incertitude relative à l'extrapolation de données peu matures. Cette hypothèse considère une perte de 50% d'efficacité à environ 17 ans de simulation. Une description plus détaillée sur l'intégration dans la modélisation de cette hypothèse dans le rapport technique aurait été appréciée. Par ailleurs, le fait de supposer un risque constant dans le temps pour les probabilités décrites ci-contre demeure une hypothèse forte, dont la plausibilité clinique est discutable [cf. méthode d'estimation des probabilités de transition].
- Les hypothèses sur la durée de traitement, la prise en compte des utilités au cours de l'horizon temporel et les coûts sont acceptables.

Aucune

- La méthode d'estimation des probabilités de transition se fonde sur la modélisation de fonctions de risques avec événements compétitifs, estimées à partir des données individuelles de l'essai clinique KEYNOTE-564 pour les bras pembrolizumab et surveillance active. Cette méthode permet de prendre en

- Transition à partir de l'état « survie sans maladie » : données de SSM de l'essai clinique KEYNOTE-564 (gel de base du 14 juin 2021) et données de la mortalité de la population générale ;
- Transition à partir de l'état « récurrence loco-régionale » : publication Brassier et al. (14) (étude française ayant pour objectif de comparer l'ablation percutanée et la chirurgie dans le traitement des patients atteints de CCR et ayant subi une néphrectomie initiale partielle) et hypothèse ;
- Transition à partir de l'état « métastases à distance » : méta-analyse en réseau selon l'approche des polynômes fractionnaires.

Tableau 7 : Résultats sur le critère de survie sans maladie évaluée par l'investigateur (Analyse en ITT - Date du cut-off : 14 juin 2021) – Etude KEYNOTE-564

	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)
Nombre d'évènements	114 (23,0)	169 (33,9)
Décès	6 (1,2)	3 (0,6)
Récurrence	108 (21,8)	166 (33,3)
Médiane de SSM	NR (NR ; NR)	NR (40,5 ; NR)
HR ([IC95%] ; p)	0,63 (0,50 ; 0,80) ; < 0,0001	

Avec un suivi supplémentaire de 6 mois (*cut-off* du 14 juin 2021), la médiane de SG n'était toujours pas atteinte dans aucun des deux groupes.

Méthode d'estimation des probabilités de transition

Les probabilités de transition de l'état « survie sans maladie »

- Les types de récurrences sont considérés comme des événements compétitifs. Dans le cadre de données de survie avec risques compétitifs, ce sont des fonctions d'incidence cumulées qui sont modélisées puis extrapolées ;
- L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée, ainsi l'extrapolation des données de chaque bras de l'essai clinique KEYNOTE-564 est réalisée de manière indépendante ;

compte une répartition des événements de la survie sans maladie (récurrence loco-régionale, métastases à distance et décès) en fonction des bras de traitement. Bien que la structure du modèle selon le type de récurrence ne permette pas d'utiliser directement le critère de jugement principal de la survie sans maladie sur lequel l'effet traitement de pembrolizumab a été estimé, l'approche retenue est recevable.

– Probabilité de transition à partir de l'état « survie sans maladie »

L'extrapolation de la fonction d'incidence cumulée de la transition « SSM → RLR » repose particulièrement sur un nombre très limité d'évènements, à savoir n=17 dans le bras pembrolizumab et n=32 dans le bras surveillance active. La probabilité de transition « SSM → MAD » repose sur 18 % et 27 % d'évènements pour le bras pembrolizumab et surveillance active respectivement. Les médianes de la survie sans maladie ne sont pas atteintes dans l'essai clinique KEYNOTE-564. L'estimation des probabilités de transition « SSM → MAD » et « SSM → RLR » (plus particulièrement) est incertaine. Une perte d'effet traitement graduelle et linéaire vers la surveillance active (perte de 50% d'efficacité à environ 17 ans de simulation) est néanmoins intégrée en analyse de référence. Bien que le nombre d'évènements observés lors de pendant l'essai clinique KEYNOTE-564 soit limité le choix de la fonction paramétrique exponentielle d'extrapolation pour l'extrapolation de la SSM vers la RLR reste discutable, notamment au regard de l'ajustement des données et de l'impact important de ce choix sur les résultats. En effet, l'analyse de sensibilité déterministe souligne la forte variabilité du RDCR liée à la considération des bornes de l'IC à 95% du paramètre de la fonction paramétrique exponentielle (-48 % ; + 128 %). L'extrapolation des transitions « SSM → RLR » et « SSM → MAD » par une combinaison de loi gamma généralisée aurait pu être davantage discutée. En effet, cette combinaison a été exclue sur la base de la validité externe de la SSM à 5 ans estimée par rapport aux données disponibles dans la littérature, mais qui demeurent relativement proches entre elles. D'autres combinaisons de fonctions paramétriques ont été testées dans plusieurs analyses de sensibilité en scénario.

– Probabilité de transition à partir de l'état « récurrence loco-régionale »

L'industriel justifie son choix de retenir l'étude Brassier et al. (14) en analyse de référence notamment par le nombre d'évènements observés supérieur à celui de l'étude sur les données de SEER (15). Cet argument n'est pas recevable, les nombres d'évènements des deux études étant très proches (n=18 vs 17). Au-delà du fait que l'étude soit française, les patients ont un âge médian plus élevé

Importante

- La sélection des fonctions paramétriques pour l’extrapolation repose sur l’inspection visuelle, la méthode des moindres carrés, et la plausibilité clinique/validation externe des données extrapolées.

Tableau 8 : Probabilité de transition de l’état SSM vers LR, MD et décès

	Pembrolizumab	Surveillance active	Référence
SSM vers LR	Exponentielle	Exponentielle	KEYNOTE-564
SSM vers MD	Gamma Généralisée	Gamma Généralisée	KEYNOTE-564
SSM vers décès	Exponentielle (max entre cette probabilité et mortalité générale)	Exponentielle (max entre cette probabilité et mortalité générale)	KEYNOTE-564 et mortalité générale

Estimation des probabilités de transition de l’état « récurrence loco-régionale »

Le suivi d’imagerie n’ayant pas été poursuivi après une récurrence loco-régionale : des données externes sont requises.

- **Pour la probabilité de transition RLR à MAD** : étude Brassier et al. (14) privilégiée versus données SEER (15) en référence en raison de l’origine des données (françaises), de la représentativité des patients (données SEER portant sur des patients de +65 ans), ainsi que du nombre d’évènements pour l’estimation de la probabilité ;
- **Pour la probabilité de transition RLR à Décès** : hypothèse d’équivalence réalisée entre les probabilités de transition RLR → Décès et SSM → Décès.

Tableau 9 : Probabilités de transition de l’état « récurrence loco-régionale »

	Pembrolizumab	Surveillance active	Référence
RLR à MAD	1,307 Calculée à partir de la durée médiane entre la 1 ^{ère} RLR et la		Brassier et al. (14)

que ceux de l’essai clinique. L’impact de ce choix sur les résultats est important. En retenant les données du SEER pour cette probabilité, le RDCR augmente de 26,6 %. L’estimation de cette probabilité de transition semble assez variable suivant la source de données utilisée. De plus, il est fait l’hypothèse que la probabilité de transition « RLR → MAD » est constante dans le temps, sans que la plausibilité clinique de cette hypothèse ne soit documentée. **L’estimation de la probabilité de transition « RLR → MAD » est associée à une incertitude importante.**

– Probabilité de transition à partir de l’état « métastase à distance »

Le recours à une méta-analyse en réseau selon l’approche des polynômes fractionnaires est adapté, l’hypothèse des risques proportionnels n’étant pas vérifiée pour l’ensemble des traitements. En revanche, il convient de souligner que les résultats de cette comparaison indirecte sont à interpréter avec précaution. Il ne peut être exclu que les estimations ne soient pas biaisées en raison de différences notables notamment au niveau des caractéristiques des essais cliniques inclus (ex. caractéristiques des patients, design d’étude...). De plus, le protocole de la revue de littérature incluait les essais jusqu’en décembre 2021. L’arsenal thérapeutique ayant évolué de manière significative récemment, des études ont pu ne pas être incluses dans l’analyse. **Une incertitude forte est à souligner quant à l’estimation de l’efficacité des traitements métastatiques.**

La probabilité de transition « MAD → Décès » est considérée identique entre les bras, compte tenu de l’hypothèse de retraitement. La survie moyenne en cas de récurrence métastatique est pondérée selon la répartition des différents traitements administrés, cette estimation est incertaine, selon les traitements réellement administrés aux patients après un traitement adjuvant en pratique courante.

Importante

	2 nd e récurrence après une néphrectomie totale	
RLR à Décès	0,006	Hypothèse d'équivalence à la probabilité de transition SSM → Décès

Estimation des probabilités de transition de l'état « à distance »

Tableau 10 : Probabilités de transition de l'état « à distance »

	Pembrolizumab	Surveillance active	Référence
MAD à Décès	0,0036	0,0036	MAR Et hypothèse de retraitement

Analyses de sensibilité :

- SSM évaluée par le CRI (RDCR -6,2 %) ;
- Probabilité RLR vers MAD (Brassier et al.(14) délai médian 11,4 mois) (RDCR -0,9 %) ;
- Probabilité RLR vers MAD (Données SEER) (RDCR +26,5 %) ;
- Probabilité RLR vers Décès (Données SEER) (RDCR + 2,8 %) ;
- Probabilité RLR vers Décès et MAD (Données SEER) (RDCR +26,2 %) ;
- Probabilité MD vers Décès : MAR utilisant HR fixes (RDCR +15,4 %) ;
- Probabilité SSM vers MAD (extrapolation gompertz) (RDCR -19,2 %) ;
- Probabilité SSM vers RLR (extrapolation gamma-généralisée pour pembrolizumab et logN pour surveillance active) (RDCR +6,2 %) ;
- Probabilité SSM vers RLR et MAD (extrapolation gamma-généralisée dans les deux bras et gompertz dans les deux bras) (RDCR +81,3 %)

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Effets indésirables :

- Sélection sur la fréquence (≥0,4 %) dans l'essai clinique KEYNOTE-564 pour les EI de grade ≥ 3 ;
- Sélection de l'EI chronique de grade 2 (hypothyroïdie chronique) appliquée sur l'horizon temporel (fréquence de 18,24 %) ;

Effets indésirables

La méthode de sélection et d'intégration des EI est clairement détaillée. Le seuil d'incidence des EI permet de simuler 64 % du total des EI de grade ≥ 3 pour le bras pembrolizumab. L'application des coûts et des désutilités liés aux EI en une fois à l'entrée du modèle est une hypothèse simplificatrice acceptable, dans la mesure où le délai médian d'apparition des EI dans le bras pembrolizumab est de 64 jours. En revanche, les EI des traitements métastatiques ne sont pas

Aucune

- Estimation extraite de l'essai clinique KEYNOTE-564 avec prise en compte de la récurrence (sélection retenant un nombre d'EI et non le nombre de patients).

Durée de traitement :

- Utilisation des données de Kaplan-Meier de la durée de traitement (*Time on Treatment* [ToT]) issue de l'essai clinique KEYNOTE-564 pour le bras pembrolizumab avec une règle d'arrêt à 1 an

Traitements post-progression :

- Traitements métastatiques : répartition observée dans de précédentes évaluations et hypothèses, et estimation des survies moyennes de chaque traitement par les résultats de la MAR par la méthode des polynômes fractionnaires (cf. méthodes d'estimation des probabilités de transition) ;
- Pour le bras pembrolizumab :
 - En cas de récurrence métastatique précoce : les patients ne sont pas éligibles à une immunothérapie en 1^{ère} ligne métastatique ;
 - En cas de récurrence métastatique tardive : les patients sont éligibles à une immunothérapie en 1^{ère} ligne métastatique ;
- Pour le bras surveillance active :
 - Les patients sont éligibles à une immunothérapie quel que soit le moment auquel la récurrence métastatique apparaît.
- Traitements ultérieurs : répartition selon les recommandations ESMO et hypothèses.

Analyse de sensibilité : EI toute cause pour les deux bras (RDCR +0,2 %) ; Exclusion des EI (RDCR -2,1 %) ; KM sans règle d'arrêt de traitement à 1 an (RDCR +4,3 %) ; Exclusion des traitements ultérieurs (RDCR +9,2 %) ; Absence de retraitement par immunothérapie : produit dominant.

modélisés. Ce choix n'est pas étayé par les auteurs. Bien qu'à priori conservateur, il est discutable dans la mesure où cela ne reflète pas la pratique clinique, et que les données de tolérance ont été extraites dans le cadre de la méta-analyse en réseau.

– Durée de traitement

Le recours à la durée de traitement (ToT) pour le bras pembrolizumab est acceptable. Une règle d'arrêt à 1 an a été retenue en analyse de référence, en cohérence avec la durée maximale d'un an préconisée dans le RCP. Néanmoins, certains patients étaient encore sous traitement après un 1 an du fait d'interruptions temporaires de traitement. En considérant ces patients, le RCDR augmente de 4 % environ. L'analyse retenant la KM de la ToT sans règle d'arrêt à 1 an aurait dû être privilégiée afin d'assurer une homogénéité avec les données d'efficacité de l'essai clinique KEYNOTE-564.

– Traitements post-progression

A la suite de l'échange technique, une hypothèse de retraitement a été intégrée en analyse de référence, compte-tenu de l'avis d'experts et des données cliniques disponibles.

Que ce soit pour les traitements métastatiques de 1^{ère} ligne ou ultérieurs, les répartitions des traitements ne sont pas testées en analyse de sensibilité, à l'exception d'une analyse considérant une absence de traitements ultérieurs et de retraitement. La répartition de ces traitements dans l'essai clinique KEYNOTE-564 n'est pas discutée, bien que peu de traitements ultérieurs aient été observés à priori dans l'essai clinique.

Validation

Vérification technique : contrôle qualité des valeurs d'entrée, de la plausibilité des résultats de l'analyse de référence et des analyses de sensibilité.

Validation interne : exercice réalisé en comparant les données de SSM et de SG simulées avec les données de l'essai clinique KEYNOTE-564, par bras de traitement et à différents temps (12, 18, 24 et 36 mois).

Vérification technique : La vérification technique est mentionnée, et décrite succinctement.

Validation externe :

Pour les bras pembrolizumab et surveillance active :

- Comparaison des données simulées de SSM et de SG du bras surveillance active aux données de SSM et de SG issues des bras placebo des essais cliniques S-TRAC (sunitinib) (16,17), PROTECT, (pazopanib) (18,19), ASSURE (sorafénib) (20,21) et ATLAS (axitinib) (lorsque disponibles), évaluant l'efficacité des interventions en adjuvant du CCR ; les caractéristiques des patients sont également présentées ;
- Comparaison des données de SSM et de SG modélisées aux données de SSM et de SG extrapolées de l'étude Marconi et al.2021 (22)

Pour les traitements métastatiques : comparaison des données de SSP et de SG des traitements métastatiques modélisées aux données issues des essais inclus dans la MAR.

Validation croisée : comparaison de l'évaluation déposée avec celles soumises auprès des agences HTA en Angleterre/Pays de Galle (NICE) (23) et au Canada à l'échelle fédérale (CADTH) (24) dans la même indication sur les éléments suivants :

- Structure du modèle : Modèle et états de santé identiques ;
- Hypothèse de modélisation et extrapolation : cf. tableau ci-après ;

Tableau 11 : comparaison de l'intégration des données d'efficacité

Transition	Comparaison
TP SSM → MD	Distribution gamma généralisée sélectionnée en France et au Canada, contre une fonction Gompertz au NICE (23)
TP SSM → Décès	Distribution exponentielle sélectionnée en France et au NICE
TP RLR → MD	Données du SEER-Medicare (15) au Canada et au UK, et de Brassier et al. en France (14)
TP RLR → Décès	Hypothèse d'équivalence à la TP SSM → Décès utilisée dans les 3 pays.
TP MD → Décès	Méthode identique pour les 3 soumissions. Estimation de la TP fondée sur les traitements 1L disponibles dans le CCR avancé. Données d'efficacité issues d'une MAR,

Validation interne :

- Dans l'ensemble, les données de SSM et de SG simulées sont cohérentes avec les données de l'essai clinique KEYNOTE-564 aux différents temps étudiés ;
- Pour le bras pembrolizumab : une très légère sous-estimation des données de SSM et de SG simulées peut être observée par rapport aux données de SSM et de SG issues de l'essai clinique KEYNOTE-564 à 36 mois (variation de moins de 5 % observée) ;
- Pour le bras surveillance active : une très légère sous-estimation de la SSM simulée à 36 mois peut être observée par rapport aux données de SSM de l'essai clinique KEYNOTE-564 à 36 mois (variation de moins de 5 % observée).

Validation externe :

- Les données de SSM et de SG modélisées sont globalement cohérentes avec les données d'essais cliniques disponibles jusqu'à 5 ans (la survie globale modélisée dans le bras surveillance active à 7 ans peut apparaître sous-estimée par rapport à celle observée dans le cadre de l'essai PROTECT, étant respectivement de 69 % et de 78 %, mais peu de données sur les caractéristiques des patients sont disponibles) ;
- L'analyse de l'étude Marconi et al.2021 (22) suggère une surestimation de la SG dans le bras surveillance active. La modification de la prise en charge des patients en 1^{ère} et 2nde ligne métastatique serait à l'origine de cette différence selon l'industriel.
- Une discussion sur les données du SEER (15) aurait pu être menée dans le cadre de la validation des données de SSM et de SG. Une différence non négligeable peut être soulignée entre les données de SSM et de SG modélisée et celles de la base de données du SEER (15), traduisant une potentielle surestimation de la SSM et de la SG de la cohorte modélisée dont l'impact n'est pas discuté par l'industriel.
- La comparaison des données de SSP et SG moyennes des traitements métastatiques issues de la MAR sont cohérentes avec disponibles dans l'avis d'efficacité de cabozantinib en association à nivolumab dans le traitement du RCC (25) l'avis d'efficacité dans l'ensemble, mais dans lequel l'incertitude dans l'estimation de l'efficacité de ces traitements avait été soulignée. .

Validation croisée :

- L'exercice de validation croisée a été clairement mené par l'industriel à l'exception de l'intégration des données d'utilités dans le modèle non traité dans le

Mineure

extrapolation de l'effet traitement via une distribution exponentielle.

TP : Probabilité de transition

NB : dans le cadre de l'analyse du CADTH (24), une hypothèse de guérison après 10 ans dans l'état de santé SSM a été retenue en analyse de référence :

Les détails sur l'évaluation de la validité sont rapportés dans le [Complément C].

dossier soumis post échange technique. De plus, la plausibilité clinique d'une hypothèse de guérison n'a pas été discutée par les auteurs.

Estimation de l'utilité

Sources de données :

- Recueil des données de qualité de vie via le questionnaire EQ-5D-5L lors de l'essai KEYNOTE-564. Valorisation fondée sur la matrice française (Chevalier et al. 2013) ;
- Recueil des données de qualité de vie via le questionnaire EQ-5D-3L lors de l'essai KEYNOTE-426 (26). Valorisation fondée sur la matrice française (Chevalier et al. 2013) pour estimer les utilités dans l'état MAD en raison du faible nombre d'observations dans l'essai clinique KEYNOTE-564 ;
- Administration du questionnaire EQ-5D-5L (KEYNOTE-564)
 - Aux cycles 1, 5, 9, 13 et 17 de traitement ;
 - A l'arrêt de traitement ;
 - 30 jours après la dernière dose ;
 - Puis annuellement jusqu'à récurrence de la maladie ou initiation d'un nouveau traitement anticancéreux.
- Administration du questionnaire EQ-5D-3L (KEYNOTE-426), la fréquence d'administration de ces questionnaires étaient dépendantes du bras de traitement :
 - Bras pembrolizumab + axitinib :
 - Cycle 1 à 8 : j1 du cycle traitement (de 21j) ;
 - Tous les deux cycles au-delà ;
 - A la visite d'arrêt du traitement et à la visite de suivi de sécurité 30j plus tard.
 - Bras sunitinib :
 - Cycle 1 à 4 : j1 et j29 du cycle de traitement (de 42j) ;
 - Au-delà, à j1 de chaque cycle ;

- Les sources de données sur les utilités et leur valorisation sont clairement présentées.
- L'approche retenue en analyse de référence dans l'estimation des scores d'utilité de la SSM et RLR (mapping de l'EQ-5D-5L vers l'EQ-5D-3L) assure une cohérence entre les questionnaires utilisés. Le choix de considérer les données d'utilité valorisées à partir des données de qualité de vie de l'essai clinique KEYNOTE-426 est acceptable au regard du faible nombre de d'observations disponibles dans l'essai clinique KEYNOTE-564 pour les sous-états MAD, et de la cohérence des caractéristiques des populations des deux essais cliniques. Les analyses de sensibilité proposées montrent un impact relativement limité sur le RDCR.
- L'industriel a retenu le modèle mixte à mesures répétées (nommé M4) afin d'estimer les niveaux d'utilité spécifiques aux états de santé. Il en résulte la prise en compte d'un niveau d'utilité différent pour les états SSM et RLR, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Cet aspect n'est pas discuté par l'industriel. Ainsi, le décrétement appliqué pour estimer le score d'utilité de l'état RLR n'est pas démontré statistiquement (estimation du coefficient associé non statistiquement significatif au seuil de 5%). Il est à souligner que peu d'évènements « récurrences loco-régionales » sont observés. Des données de la littérature auraient pu être discutées, afin de décrire l'impact de la récurrence sur la qualité de vie des patients, ou à minima une discussion pour soutenir la plausibilité clinique du score estimé.
- Une désutilité moyenne liée aux EI issue de l'essai clinique KEYNOTE-564 est intégrée. La collecte des questionnaires de qualité de vie ayant été réalisée à différents temps, il ne peut être assuré que l'impact sur la qualité de vie spécifique à chaque événement indésirable soit capté, et donc ne permette de rendre compte avec fiabilité de l'impact des EI sur la qualité de vie des

Importante

- A la visite d'arrêt du traitement et à la visite de suivi de sécurité 30j plus tard.

Méthode d'estimation des scores d'utilité

SSM et RLR

- Données EQ-5D-5L (KEYNOTE-564) transformées en données EQ-5D-3L (via un mapping (27)), valorisation fondée sur la matrice française (Chevalier et al. (28)) ;
- Utilisation d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) ;
- Application d'un décrement d'utilité lié aux EI estimé via le MMMR (pondération fonction de la durée et du taux d'incidence des EI).

MAD pré et post progression

- Données EQ-5D-3L (KEYNOTE-426), valorisation fondée sur la matrice française (Chevalier et al. (28)) et utilisation d'un MMMR ;
- Application de scores de désutilité sur les EI : désutilité par EI extraite de la littérature, en considérant la fréquence de chaque EI et la durée moyenne de l'épisode.

Tableau 12 : Résultats de MMMR sur les données d'utilité EQ-5D-3L issues de KEYNOTE-564, valorisées par la matrice de pondération française

Variable/Modèle	M0	M1	M3	M4
Constante	0.8481 (***)	0.8570 (***)	0.8518 (***)	0.8761 (***)
Etat de santé – Réci- dive locorégionale	-	-	-0.0236	-0.01316
Etat de santé – Métas- tases à distance	-	-	-0.0559 (***)	-0.0439 (***)
Bras de traitement – Pembrolizumab	-	-0.0181 (.)	-	-
EI de grade ≥ 3	-	-	-	-0.0857 (***)

**** P-value < 0.001

patients. Cette approche ne privilégie pas une homogénéité avec la méthode de valorisation des coûts spécifique à chaque événement indésirable. Toutefois, l'analyse de sensibilité en scénario fournie considérant les désutilités spécifiques à chaque événement soutient un impact négligeable sur le RDCR (+0,3 %).

Tableau 13 : Données d'utilité - analyse de référence

Etat de santé	Utilité	Source
SSM	0,8761	KEYNOTE-564 (3L)*
RLR	0,8629	KEYNOTE-564 (3L)*
MAD – pré progression	0,7846	KEYNOTE-426 (3L) (26)
MAD – post progression	0,7529	KEYNOTE-426 (3L) (26)

*données issues d'un mapping

Analyses de sensibilité : données EQ-5D-5L issues de l'essai clinique KEYNOTE-564 (valorisation via la matrice française [Andrade et al. 2020]) pour renseigner les utilités associées aux états de santé SSM, RLR, MAD (RDCR -9,9 %) ; données de l'essai clinique KEYNOTE-564 mappées en données EQ-5D-3L pour renseigner les utilités associées aux états de santé SSM, RLR, MAD (RDCR +2,3 %) ; Désutilités spécifiques aux EI issues de la littérature (RDCR +0,3 %).

Estimation des coûts

Les coûts pris en compte dans l'analyse sont :

- Coûts d'acquisition des traitements ;
- Coûts d'administration des traitements ;
- Coûts de surveillance de la maladie ;
- Coûts de surveillance liés aux traitements ;
- Coûts de prise en charge des EI ;
- Coûts des interventions chirurgicales ;
- Coûts de transports ;
- Coûts de fin de vie.

Le détail des estimations de coûts par poste est rapporté dans le [complément C]. Les coûts sont exprimés en €2022.

- La méthode de valorisation des coûts est clairement décrite.
- De nombreuses hypothèses reposent sur l'interrogation de deux experts cliniciens, ne constituant pas une méthodologie robuste pour la mesure des ressources consommées. Il aurait été intéressant de mobiliser la base de données de vie réelle ESME afin de confirmer certaines hypothèses sur les coûts.
- L'industriel se fonde sur les avis d'experts pour estimer les proportions de patients subissant des interventions chirurgicales et des traitements focaux en cas de récurrences loco-régionales et à distance. Bien que les proportions de patients subissant des traitements chirurgicaux demeurent incertaines, elles sont supposées équivalentes pour les deux bras de traitements. Cependant, une proportion de patients plus importante dans le bras surveillance active transite

Mineure

Analyses de sensibilité : intensité de dose des traitements métastatiques (RDCR +14,8 %) ; intensité de dose à 100 % pour le bras pembrolizumab (RDCR + 2,8 %) ; Exclusion des traitements métastatiques de 2L (RDCR +9,2 %) ; posologie du traitement adjuvant 70 % 200mg Q3W/30% 400mg Q6W (RDCR +1 %).

vers ces états. Une présentation des données de l'essai clinique KEYNOTE-564 aurait pu être discutée pour l'état « récidive loco-régionale ».

- De manière générale, une cohérence entre les données d'efficacité et de coûts est à privilégier. Une discussion sur les données de l'essai clinique KEYNOTE-564 sur les traitements post-adjuvants aurait pu être apportée.
- Pour les traitements métastatiques, les arrêts de traitement ne sont pas modélisés, la durée de traitement est approximée par la survie sans progression, alors qu'en adjuvant la courbe de la durée de traitement *ToT* est retenue pour le traitement pembrolizumab. Par ailleurs, l'intensité de dose pour pembrolizumab est prise en compte dans la modélisation, mais aucune n'est considérée en analyse de référence pour les traitements métastatiques par souci de simplification. Bien que reposant sur certaines hypothèses, l'analyse de sensibilité en scénario montre un impact non négligeable (RDCR +15 %) lorsque l'intensité de dose des traitements métastatiques est considérée.
- De manière générale, les choix et hypothèses retenus pour les traitements métastatiques sont d'autant plus importants que le poste de coûts de ces traitements contribue largement (environ 50 %) au coût total du bras pembrolizumab et 86 % pour le bras surveillance active.

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : horizon temporel ; taux d'actualisation.

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : caractéristique de la population, source des données d'utilité, perte d'effet traitement, désutilité liée à l'âge, désutilité liée aux événements indésirables, hypothèse de re-traitement par immunothérapie, durée de traitement adjuvant, événements indésirables, intensité de dose, posologie du traitement adjuvant, inclusion des traitements métastatiques de 2L, source des probabilité de transition, source de la SSM, intensité de dose des traitements métastatiques.

Analyse déterministe sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Variables testées : paramètres d'efficacité, intensité de dose, coûts, scores d'utilité, âge, poids et sexe ratio.

Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :

- Paramètres d'efficacité : distribution normale multivariée et normale ;
- Intensité de dose : distribution gamma ;
- Scores d'utilité : distribution bêta ;
- Désutilité : distribution normale ;

- L'analyse de sensibilité en scénario portant sur la date de point du 14 décembre 2020 correspondant à celle de l'analyse principale de la survie sans maladie, n'a pas été fournie.
- Les analyses de sensibilité en scénario sur les hypothèses de perte d'effet traitement sont recevables au regard des recommandations méthodologiques de la HAS.
- Bien que l'industriel mentionne que le paramètre de la durée de traitement est intégré dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée, ce paramètre n'est ni retrouvé dans le modèle Excel® et ni dans les résultats de cette analyse. La durée de traitement n'est pas intégrée dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Ce choix est discutable d'autant plus que les statistiques descriptives (moyenne, écart-type...) associées à cette variable sont disponibles dans le CSR. Il est uniquement proposé une analyse de sensibilité en scénario testant le fait de retenir ou non la courbe de Kaplan-Meier de la *ToT* avec une règle d'arrêt à 1 an.

Importante

- Coûts : distribution gamma ;
- Age : distribution normale ;
- Sexe ratio : distribution bêta.

20 analyses de sensibilité en scénarios ont été proposées, complétées par des analyses sur le prix.

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

En analyse de référence, sur un horizon temporel de 30 ans, le traitement adjuvant par pembrolizumab est associé à un gain de QALY de 0,97 QALY et un surcoût de prise en charge globale de 28 339 €. Le RDCR de KEYTRUDA par rapport à la surveillance active est donc estimé à 29 342 €/QALY.

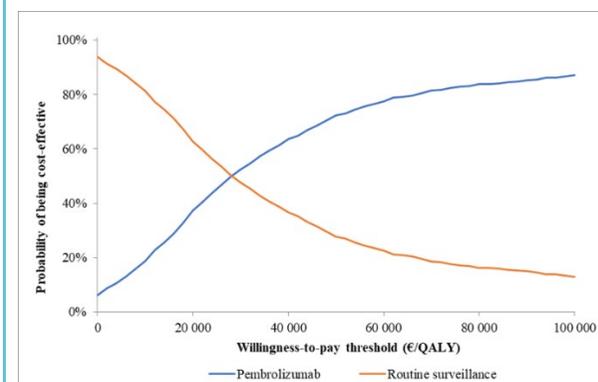
Tableau 14 : Résultat – analyse de l'efficacité

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Surveillance active	172 598,71 €	9,17	11,14	-	-
Pembrolizumab	200 937,75 €	10,14	12,36	23 354,58 €	29 342,38 €

Analyse probabiliste associée

La probabilité que le traitement adjuvant par KEYTRUDA soit l'option la plus coût-efficace est d'environ 80 % pour une disposition à payer d'environ 66 500 €/QALY.

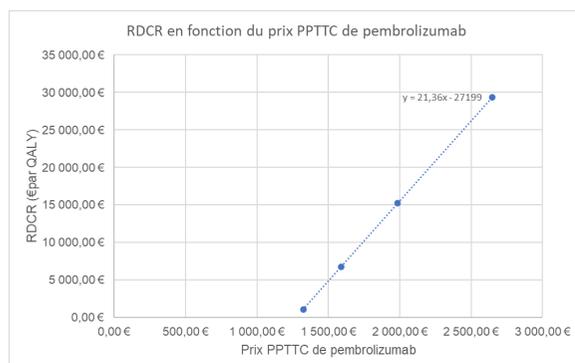
Courbe d'acceptabilité



Le RDCR probabiliste de KEYTRUDA par rapport à la surveillance active est de 28 540 €/QALY gagné, soit une variation de 2,7 % par rapport au RDCR déterministe (29 342 €/QALY).

Analyses de sensibilité déterministes

Figure 2 : Variation du RDCR en fonction du prix



RDCR = 21,36 x 2 647,04 - 27 199

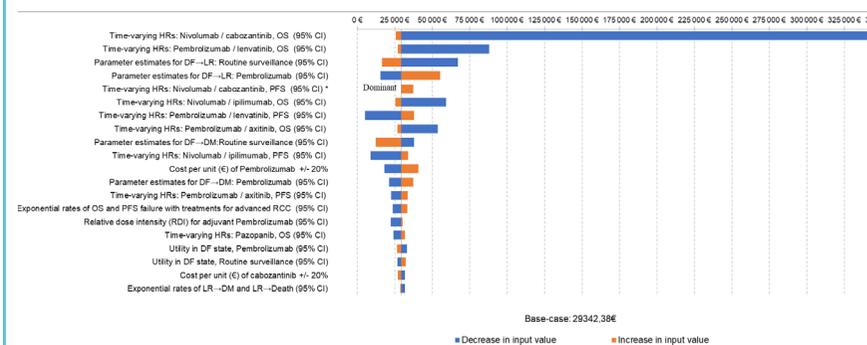
Tableau 15 : Baisse de prix et variation du RDCR associée

Variation (réduction du prix de X %)	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
- 25 %	15 207,13 €	-48 %
- 40 %	6 725,99 €	-77 %
- 50 %	1 071,89 €	-96 %

Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres influençant le plus le RDCR sont :

- Les paramètres des polynômes fractionnaires utilisés dans la MAR des traitements métastatiques de 1^{ère} ligne ;
- Les paramètres des modèles d'extrapolation utilisés dans les TP issues de l'état SSM influent de façon importante le RDCR (de -48 % à +128 %) ;
- Le coût unitaire d'acquisition de KEYTRUDA est (±39 %).

Tableau 16 : Diagramme en tornade – analyse de référence



Analyses de sensibilité

Tableau 17 : Principales variables sources d'incertitude statistique

Paramètres	Valeurs – AR	Valeurs Min	RDCR (€/QALY)	%	Valeurs Max	RDCR (€/QALY)	%
SSM → RLR : Pembrolizumab (paramètre exponentiel)	0,00035	0,00019	15 247,05 €	-48,0 %	0,00051	55 130,81 €	87,9 %
SSM → RLR : Routine surveillance (paramètre exponentiel)	0,00073	0,00049	66 992,11 €	128,3 %	0,00097	16 377,82 €	-44,2 %
SSM → MAD : Pembrolizumab (paramètres gamma gén)	5,65	4,55	21 161,93 €	-27,9 %	6,76	37 205,82 €	26,8 %
	2,81	2,68			2,94		
	-1,65	-2,85			-0,45		
SSM → MAD : Routine surveillance (paramètres gamma gén)	3,38	2,84	37 788,61 €	28,8 %	3,92	12 196,96 €	-58,4 %
	1,81	1,52			2,1		
	-4,15	-5,76			-2,54		
SSM → Décès : Pembrolizumab (paramètre exponentiel)	0,00012	0,00002	29 348,77 €	0,0 %	0,00021	31 991,97 €	9,0 %
Paramètre exponentiel pour la SG et la SSP – Sunitinib	0,004	0,0035	23 566,45 €	-19,7 %	0,0045	33 209,98 €	13,2 %
	0,0144	0,0118			0,0169		
d0 et d1 des PF - Pembrolizumab / axitinib, SSP	-0,4	-0,7	22 429,35 €	-23,6 %	-0,11	33 549,91 €	14,3 %
	0,01	-0,11			0,14		
d0 et d1 des PF - Nivolumab / ipilimumab, SSP	0,57	0,2	8 711,37 €	-70,3 %	0,95	33 973,90 €	15,8 %
	-0,35	-0,52			-0,18		
d0 et d1 des PF - Pembrolizumab / lenvatinib, SSP	-1,12	-1,7	5 141,54 €	-82,5 %	-0,54	37 810,18 €	28,9 %
	0,1	-0,16			0,35		
	-0,05	-0,59	59 269,25 €	102,0 %	0,48	25 354,15 €	-13,6 %

d0 et d1 des PF - Nivolumab / ipilimumab, SG	-0,1	-0,28			0,08		
d0 et d1 des PF - Nivolumab / cabozanti-nib, SG	-1	-1,87	341 657,22 €	1064,4 %	-0,13	25 596,54 €	-12,8 %
	0,23	-0,17			0,63		
Coût unitaire (€) du pembrolizumab	2 647,04	2 117,63	18 034,18 €	-38,5 %	3 176,45	40 650,57 €	38,5 %
Utilité SSM, surveillance active	0,88	0,86	26 838,90 €	-8,5 %	0,89	32 360,94 €	10,3 %

Tableau 18 : Résultats des analyses de sensibilité – Principaux paramètres sources d’incertitude associée aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Résultat de l’analyse	
				RDCR	Δ RDCR (par rapport à l’AR)
5a	Perte d’effet traitement	Perte d’effet traitement dégressive à partir de 47,5 mois	Perte d’effet traitement à 47,5 mois	67 940	+131,5 %
5b			Perte d’effet traitement à 1 an	145 446	+395,7 %
5c			Pas de perte d’effet traitement	19 300	-34,2 %
8	Hypothèse de retraitement par immunothérapie	Retraitement par immunothérapie en cas de récurrence ≥24 mois après l’initiation du traitement adjuvant.	Pas de retraitement par immunothérapie pour les patients sous pembrolizumab en adjuvant	Dominant	NA
14b	Probabilité de transition de l’état « RLR → MAD »	Brassier et al. (14) (délai médian : 12,2 mois)	SEER	37 123	+26,5 %
14d	Probabilités de transition de l’état « RLR → MAD » ; « RLR → Décès »	Brassier (14) et al. Hypothèse d’équivalence	SEER	37 018	+26,2 %
15	Probabilité de transition de l’état « MAD → Décès »	MAR basée sur la méthode des PF	MAR utilisant des HR fixes	33 875	+15,4 %
16a	Probabilité de transition de l’état « SSM → MAD »	Extrapolation indépendante par une distribution gamma généralisée dans les deux bras	Extrapolation par une gompertz dans les deux bras	23 722	-19,2 %

16c	Probabilités de transition de l'état « SSM → RLR » et « SSM → MAD »	<ul style="list-style-type: none"> - Extrapolation indépendante par une distribution exponentielle dans les deux bras - Extrapolation indépendante par une distribution gamma généralisée dans les deux bras 	<ul style="list-style-type: none"> - Extrapolation indépendante par une distribution gamma généralisée dans les deux bras - Extrapolation indépendante par une distribution gompertz dans les deux bras 	53 192	+81,3 %
18	Intensité de dose des traitements métastatiques	Non	Oui	33 683	+14,8 %

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat ; QALY : Année de vie pondérée par la qualité de vie ; NA : Non applicable car la stratégie est dominante ; ITT : Intention de traiter ; SSM : Survie sans maladie ; RLR : Récidive locorégionale ; MAD : Métastases à distance ; MAR ; Méta-analyse en réseau ; EI : Evénement indésirable ; BN : Bénéfice monétaire net

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	Analyse de l'incertitude	Réserve
Objectif		
<p>Evaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de KEYTRUDA dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.</p>	<p>L'objectif de l'AIB est conforme aux recommandations. Il est cohérent avec celui de l'analyse de l'efficacité.</p>	<p>Aucune</p>
Choix structurants		
<p>Perspective : Assurance maladie obligatoire (AMO)</p>	<p>Conforme</p>	<p>Aucune</p>
<p>Horizon temporel : 5 ans (l'année 1 correspondant à l'année 2023)</p> <p>Le choix de l'horizon temporel repose principalement sur l'histoire naturelle de la maladie (délai d'apparition des récurrences).</p> <p>Conformément au guide méthodologique de l'AIB, les résultats n'ont pas été actualisés.</p>	<p>Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est cohérent avec le mode de diffusion du produit sur le marché et l'histoire naturelle de la pathologie. Néanmoins, il convient de souligner que l'industriel retient une [REDACTED] [REDACTED] l'année 2.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Population cible</p> <ul style="list-style-type: none"> La population cible est représentée par l'ensemble des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. La population cible est estimée à 1700 patients par an. <p><i>Estimation de la population en 3 étapes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Estimation du nombre de séjours comportant au moins un acte CCAM de néphrectomie pour une affection tumorale, effectués en France en 2019 : via les données de Scan Santé (Actes CCAM pour néphrectomie classés dans le GHM 11C02 « Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale ») et avis d'experts (80 % des néphrectomies réalisées sur le rein sont liées au CCR, corroboré par les données de l'ATIH) ; 	<p>La méthode de projection de la population cible manque de robustesse et de documentation. En effet, les données relatives à la régression linéaire auraient pu être présentées et expliquées dans le rapport technique. La manière dont sont intégrées les données dans le modèle EXCEL® ne permet pas leur évaluation (chiffres directement intégrés). En outre, le choix d'utiliser un modèle de régression linéaire n'est ni justifié ni robuste puisque ce dernier repose sur un nombre faible d'observations (n=7).</p>	<p>Importante</p>

- 2) Estimation de la proportion de patients atteints d'un CCR présentant un risque accru de récurrence post-néphrectomie : via l'étude de Marconi et al. (22) réalisée sur la base de données RECUR et qui recense les caractéristiques des patients et la survie des personnes traitées pour un CCR non métastatique ayant subi une chirurgie entre 2006 et 2011. Environ 20 % des patients de la base RECUR ont été identifiés comme éligible à une inclusion dans l'essai KEYNOTE-564 (i.e. à risque accru de récurrence post-néphrectomie) ;
- 3) La proportion de patients atteints d'un CCR à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires est estimé à 80 % (1).

Projection de la population :

- Régression linéaire à partir des données d'incidence de néphrectomie observées entre les années 2014 à 2019 appliquées au nombre de séjours comportant au moins un acte CCAM de néphrectomie pour une affection tumorale afin de déterminer la population cible des années 2 à 5.

Tableau 19 : Estimation de la population cible

Année	Estimation du nombre de séjours (via régression linéaire)	Méthode d'estimation	Population cible estimée
2023	11 974	1- Patients CCR à haut risque (Marconi et al. (22)) 2- Proportion de CCR à cellules claires : 80 % (1)	1 929
2024	12 247		1 973
2025	12 527		2 018
2026	12 814		2 065
2027	13 106		2 112

Analyse de sensibilité : population cible variant +10 % et de -10 % (RDRC variant respectivement de +10 % et de -10 %).

Scénarios comparés :

- Scénario sans pembrolizumab en adjuvant : ce scénario intègre uniquement la surveillance active ;
- Scénario avec pembrolizumab en adjuvant : ce scénario intègre deux interventions en adjuvant (pembrolizumab et surveillance active).

La définition des scénarios est conforme aux recommandations.

Aucune

Modèle de l'AIB

- Un modèle multi-cohortes ouvertes a été retenu. Des cohortes de patients incidentes intègrent le modèle chaque trimestre.
- Les traces de Markov et les hypothèses de l'analyse d'efficience ont été directement utilisées dans l'AIB pour modéliser la transition des patients entre les états de santé.
- La durée de traitement de KEYTRUDA® a également été obtenue par les simulations du modèle d'efficience, en considérant une règle d'arrêt pour KEYTRUDA® à 1 an.
- Le modèle prend en compte :
 - Le nombre de patients incidents traités chaque année par chacune des stratégies comparées estimé à partir des prévisions de parts de marché ;
 - La progression des patients et notamment les récurrences locorégionales et métastatiques.

Le type du modèle sur lequel repose l'analyse d'impact budgétaire est acceptable compte tenu de l'objectif formulé, des données disponibles, et de l'histoire naturelle de la pathologie.

Aucune

Parts de marché et population rejointe

Les hypothèses de parts de marché se fondent sur :

- La dynamique d'inclusion des patients observée au cours des premiers mois d'accès précoce du cancer du sein triple négatif (CSTN) au stade précoce et projetée sur un an
- Une étude de pratique courante menée par MSD lors de la seconde année de commercialisation de pembrolizumab (Cerner Enviza) en traitement adjuvant du mélanome de stade III, entre octobre 2021 et décembre 2021.

Tableau 20. Parts de marché – Scénario sans pembrolizumab

Comparateurs	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population totale de l'indication	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112
Surveillance active	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Tableau 21. Parts de marché considérées dans le CCR adjuvant - Scénario avec pembrolizumab

Au regard de l'efficacité attendue du produit par l'industriel, et en l'absence d'alternative thérapeutique, la prise en charge des patients pourrait évoluer, et donnant lieu à des parts de marché plus importantes pour le pembrolizumab. En effet, selon les auteurs, il est attendu un changement de paradigme dans la prise en charge dans le cancer du rein adjuvant avec l'arrivée du pembrolizumab. Des scénarios anticipant une estimation de part de marché plus importantes du pembrolizumab n'ont pas été proposés [cf analyses de sensibilité en scénarios]. Si des parts de marché arbitraires sont considérées pour le pembrolizumab de ■ % en années 1 et 2 puis ■ %, l'impact budgétaire augmente de 20 % environ.

Aucune (cf analyses de sensibilité en scénarios)

Comparateurs	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population totale de l'indication	1 930	1 974	2 018	2 065	2 112
Surveillance active	■	■	■	■	■
Pembrolizumab	■	■	■	■	■
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Données cliniques mobilisées

- Les sources de données sont identiques à celles du modèle de l'efficacité.
- Les traces du modèle semi-Markovien développé pour l'analyse d'efficacité ont été utilisées pour l'analyse d'impact budgétaire.
- Les probabilités de transition à partir de l'état « SSM », de l'état « RLR » et « MAD » sont identiques à celles intégrées pour le modèle d'efficacité.

Conforme

Aucune

Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont valorisées selon la perspective de l'assurance maladie. Ils sont identiques à ceux de l'analyse de l'efficacité :

- Coûts d'acquisition des traitements ;
- Coûts d'administration des traitements ;
- Coûts de surveillance de la maladie ;
- Coûts de surveillance liés aux traitements ;
- Coûts de prise en charge des EI ;
- Coûts des interventions chirurgicales ;
- Coûts de transports ;
- Coûts de fin de vie.

De nombreuses hypothèses reposent sur l'avis de deux experts cliniciens, ne constituant pas une méthodologie robuste pour la mesure des ressources consommées (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).

Mineure

Analyse de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres du modèle

- Intervalle de confiance à 95 % ou à défaut une variation arbitraire de plus ou moins 20 %.
- Les paramètres suivants ont été inclus dans les ASD univariées :
 - Le poids de la population simulée ;

Il est mentionné que les parts de marché des traitements de 1^{re} ligne métastatique sont intégrées dans l'analyse de sensibilité déterministe, mais elles ne sont pas retrouvées dans le tableau présentant les paramètres inclus dans l'ASD. Par ailleurs, les analyses de sensibilité en scénario portant sur les parts de marché du pembrolizumab intègrent

Importante

- Le coût d'administration des traitements par voie IV.
- Les paramètres suivants ont été inclus dans les ASD multivariées :
 - Les coûts : de prise en charge focales et chirurgicales, des EI, et de suivi ;
 - Les taux d'incidence des EI ;
 - Les parts de marché des traitements de 1ère ligne métastatique ;
 - La population éligible au traitement adjuvant par pembrolizumab au cours de l'horizon temporel.

Analyses de sensibilité en scénario

Quatorze analyses de sensibilité ont été testées, à savoir :

- Horizon temporel de l'analyse
- Prix du pembrolizumab ;
- Taille de la population cible ;
- Parts de marché du pembrolizumab ;
- Durée de traitement adjuvant par pembrolizumab ;
- Posologie du pembrolizumab ;
- Sélection des événements indésirables ;
- Intensité de dose relative du traitement adjuvant ;
- Hypothèse de retraitement par une immunothérapie après un traitement adjuvant par pembrolizumab.

uniquement des scénarios supposant une part de marché du pembrolizumab plus faible, sans tester de situations où le produit évalué aurait une part de marché plus importante.

Le paramètre de la durée de traitement n'est pas intégré dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée. Les statistiques descriptives (moyenne, écart-type...) associées à cette variable sont disponibles dans le CSR, et auraient pu être utilisées pour conduire des analyses de sensibilité en scénario. Il est uniquement proposé une analyse de sensibilité en scénario testant le fait de retenir ou non la courbe de Kaplan-Meier de la ToT avec une règle d'arrêt à 1 an.

Mineure

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire proposés par l'industriel – sous-estimés							Analyse de l'incertitude																																																
<ul style="list-style-type: none"> La population rejointe incidente de pembrolizumab en adjuvant dans la population de l'indication est constituée de [REDACTED] patients sur 5 ans. 							<ul style="list-style-type: none"> Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre dont la variabilité a le plus d'impact est la population cible (-14,7% / +17,3%). En effet, ce paramètre impacte directement le coût total du nouveau traitement évalué. Diagramme de Tornado 																																																
<p>Tableau 22. Effectifs des populations</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Populations d'intérêt</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> <th>Cumul</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population cible</td> <td>1 929</td> <td>1 973</td> <td>2 018</td> <td>2 065</td> <td>2 112</td> <td>10 097</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Scénario SANS KEYTRUDA en traitement adjuvant</td> </tr> <tr> <td>Surveillance active</td> <td>1 929</td> <td>1 973</td> <td>2 018</td> <td>2 065</td> <td>2 112</td> <td>10 097</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Scénario AVEC KEYTRUDA en traitement adjuvant</td> </tr> <tr> <td>Surveillance active</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>								Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul	Population cible	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112	10 097	Scénario SANS KEYTRUDA en traitement adjuvant							Surveillance active	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112	10 097	Scénario AVEC KEYTRUDA en traitement adjuvant							Surveillance active	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul																																																	
Population cible	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112	10 097																																																	
Scénario SANS KEYTRUDA en traitement adjuvant																																																							
Surveillance active	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112	10 097																																																	
Scénario AVEC KEYTRUDA en traitement adjuvant																																																							
Surveillance active	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																	
Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																	
<p>Impact budgétaire</p> <ul style="list-style-type: none"> L'impact budgétaire de KEYTRUDA dans l'indication évaluée est estimé à environ [REDACTED] M€ en année 1, [REDACTED] en année 2, [REDACTED] M€ en année 3, [REDACTED] M€ en année 4 et [REDACTED] M€ en année 5, soit [REDACTED] M€ cumulés à 5 ans. 							<p>Principales analyses de sensibilité en scénario</p> <p>Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur l'horizon temporel, les parts de marché et l'hypothèse de retraitement.</p>																																																

- Au total, sur un horizon temporel de 5 ans, le coût de prise en charge du CCR dans l'indication évaluée s'élève à [REDACTED] d'euros (M€) dans le scénario sans KEYTRUDA et à [REDACTED] d'euros (M€) dans le scénario avec KEYTRUDA.

Tableau 23. Impact budgétaire (IB) par année relatif à l'introduction de pembrolizumab en traitement adjuvant dans la prise en charge de l'indication évaluée

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 (€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
Coût d'administration des traitements (€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
Suivi des patients (€) – SSM	844 762	1 709 635	2 101 514	2 370 985	2 640 029	9 666 924	+47,7%
Suivi des patients (€) – LR	-47 813	-135 531	-228 363	-317 369	-401 539	-1 130 616	-27,5%

Tableau 24 : analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Horizon temporel	3 ans	-40 %
Parts de marché	[REDACTED]	-22 %
	[REDACTED] année	-31 %
Hypothèse de retraitement	Pas de retraitement possible pour une IO	-23 %

Prix d'acquisition de KEYTRUDA (pembrolizumab)

Tableau 25. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab

	- Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	- Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	[REDACTED]	-
Diminution de 25%	[REDACTED]	-45 %
Diminution de 40%	[REDACTED]	-72 %
Diminution de 50%	[REDACTED]	-90 %

Suivi des patients (€) - MD	-216 756	-574 711	-892 046	-1 169 977	-1 426 853	-4 280 343	-20,1%
Prise en charge des EI (€)	357 859	475 828	486 680	498 015	509 350	2 327 732	-
Traitements métastatiques (€)	-23 687 356	-52 453 617	-64 947 901	-68 438 059	-70 679 387	-280 206 320	-40,8%
Fin de vie (€)	-19 055	-87 739	-167 320	-242 402	-313 298	-829 815	-17,1%
Impact budgétaire total							
Impact total							+24,3%

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

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Tableau 26. Choix structurants de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Libellé	Choix structurants	Justification/référence	Analyse complémentaire ou de sensibilité
Type d'analyse économique	Analyse coût-utilité (ACU) + Analyse coût-efficacité (ACE)	Recommandations de la HAS	Non
Perspective	Restreinte au système de santé	Recommandations de la HAS Manque de données spécifiques pour étudier une perspective collective	Non
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques	Population pour laquelle le remboursement a reçu un avis favorable	Non
Horizon temporel	HT de 30 ans à la suite à l'échange technique	Histoire naturelle de la maladie et effet attendu de pembrolizumab	10 et 20 ans
Taux d'actualisation	2,5% sur les coûts et les résultats	Recommandations de la HAS	0 % 4,5 %
Interventions comparées	Pembrolizumab Surveillance active	Comparateurs pertinents selon les recommandations et l'utilisation des traitements en France	Non

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

4.2.1.1. Description de la population simulée

Tableau 27 : Caractéristiques des patients simulés dans l'analyse de référence et dans la population totale de l'étude KEYNOTE-590 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	KN-564 (n=994)
Age, années	
Moyenne (ET)	58,4 (10,8)

Sexe, n (%)	
Homme	706 (71,0)
Femme	288 (29,0)
Poids	
Moyenne (ET)	84,9 (20,1)
Origine ethnique, n(%)	
Natif américain	12 (1,2)
Asiatique	138 (13,9)
Africain ou afro-américain	12 (1,2)
Multiple	13 (1,3)
Caucasien	749 (75,4)
Manquant	70 (7,0)
Score ECOG	
0	847 (85,2)
1	147 (14,8)
Type de néphrectomie, n (%)	
Partielle	75 (7,5)
Totale	919 (92,5)
Stade de la tumeur primitive (TNM), n (%)	
T1	26 (2,6)
T2	60 (6,0)
T3	881 (88,6)
T4	27 (2,7)
Grade Fuhrman, n (%)	
Grade 1	35 (3,5)
Grade 2	303 (30,5)
Grade 3	432 (43,5)
Grade 4	222 (22,3)
Inconnu	2 (0,2)
Composante sarcomatoïde, n (%)	
Présente	111 (11,2)
Absente	832 (83,7)
Inconnue	51 (5,1)
Ganglions lymphatiques régionaux (TNM), n (%)	
N0	932 (93,8)

N1	62 (6,2)
Stade métastatique (TNM), n (%)	
M0	936 (94,2)
M1 NED	58 (5,8)
Catégorie de risque, n (%)	
M0-intermédiaire-élevé	855 (86,0)
M0-élevé	76 (7,6)
M0-autre	5 (0,5)
M1 NED	58 (5,8)

4.2.1.2. Représentativité de la population simulée

Tableau 28. Analyse de la représentativité de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	KN-564 (n=994)	KN-564 patients français (n=62)	Marconi et al. (22), patients éligibles à la KEYNOTE-564 (n=609)	Brassier et al. (14) (n=81)
Age, années				
Moyenne (ET)	58,4 (10,8)	57,5 (11,7)	-	-
Médiane	60,0	57,5	66	65
Sexe, n (%)				
Homme	706 (71,0)	48 (77,4)	414 (68,0)	62 (77)
Score ECOG				
0	847 (85,2)	53 (85,5)	-	62 (77)
1	147 (14,8)	9 (14,5)	-	19 (23)*
Type de néphrectomie, n (%)				
Partielle	75 (7,5)	10 (16,1)	25 (4,1)	
Totale	919 (92,5)	52 (83,9)	584 (95,9)	
Stade de la tumeur primitive (TNM), n (%)				
T1	26 (2,6)	-	4 (0,7)	57 (70)
T2	60 (6,0)	3 (4,8)	41 (6,7)	5 (6)
T3	881 (88,6)	58 (93,5)	547 (89,8)	19 (24)
T4	27 (2,7)	1 (1,6)	17 (2,8)	
Grade Fuhrman, n (%)				
Grade 1	35 (3,5)	1 (1,6)	13 (2,1)	36 (49)
Grade 2	303 (30,5)	10 (16,1)	227 (37,3)	

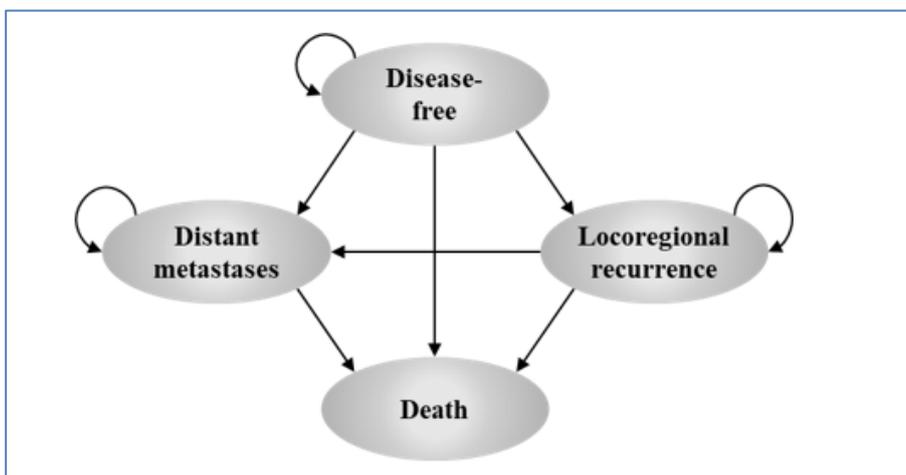
	KN-564 (n=994)	KN-564 patients français (n=62)	Marconi et al. (22), patients éligibles à la KEYNOTE-564 (n=609)	Brassier et al. (14) (n=81)
Grade 3	432 (43,5)	28 (45,2)	249 (40,9)	41 (51)
Grade 4	222 (22,3)	23 (37,1)	120 (19,7)	
Composante sarcomatoïde, n (%)				
Présente	111 (11,2)	13 (21,0)	-	6 (7)
Absente	832 (83,7)	49 (79,0)	-	-
Inconnue	51 (5,1)	-	-	-
Ganglions lymphatiques régionaux, (TNM), n(%)				
N0	932 (93,8)	60 (96,8)	-	-
N1	62 (6,2)	2 (3,2)	-	-
Stade métastatique (TNM), n(%)				
M0	936 (94,2)	58 (93,5)	-	-
M1 NED	58 (5,8)	4 (6,5)	-	-
Catégorie de risque, n (%)				
M0-intermédiaire-élevé	855 (86,0)	57 (91,9)	-	-
M0-élevé	76 (7,6)	1 (1,6)	-	-
M0-autre	5 (0,5)	-	-	-
M1 NED	58 (5,8)	4 (6,5)	-	-

KN-564 : KEYNOTE-564 ; ECOG : Eastern cooperative oncology group ; TNM : Tumor node metastases. * ECOG ≥1

4.2.2. Structure du modèle

Structure du modèle et états modélisés

Figure 3 : Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



4.2.3. Estimation des courbes de survies

4.2.3.1. Sources de données

Tableau 29 : Tableau de synthèse des résultats de l'essai KEYNOTE-564 – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Survie sans maladie																									
<p>Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans maladie évaluée par l'investigateur KEYNOTE-564 – Analyse de suivi (gel de base du 14 juin 2021)</p> <p>At Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>496</td> <td>458</td> <td>416</td> <td>389</td> <td>361</td> <td>255</td> <td>135</td> <td>77</td> <td>37</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>498</td> <td>437</td> <td>389</td> <td>356</td> <td>325</td> <td>230</td> <td>125</td> <td>74</td> <td>33</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table>	Pembrolizumab	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0	Placebo	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0	<p>Analyse du 14/06/2021</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médiane de SSM non atteinte : – Hazard ratio de 0,63 (IC95% [0,50 ; 0,80] ; < 0,0001) en faveur du pembrolizumab
Pembrolizumab	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0														
Placebo	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0														

Survie sans maladie

Figure 5 : Logarithme du risque cumulé des probabilités de transition - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

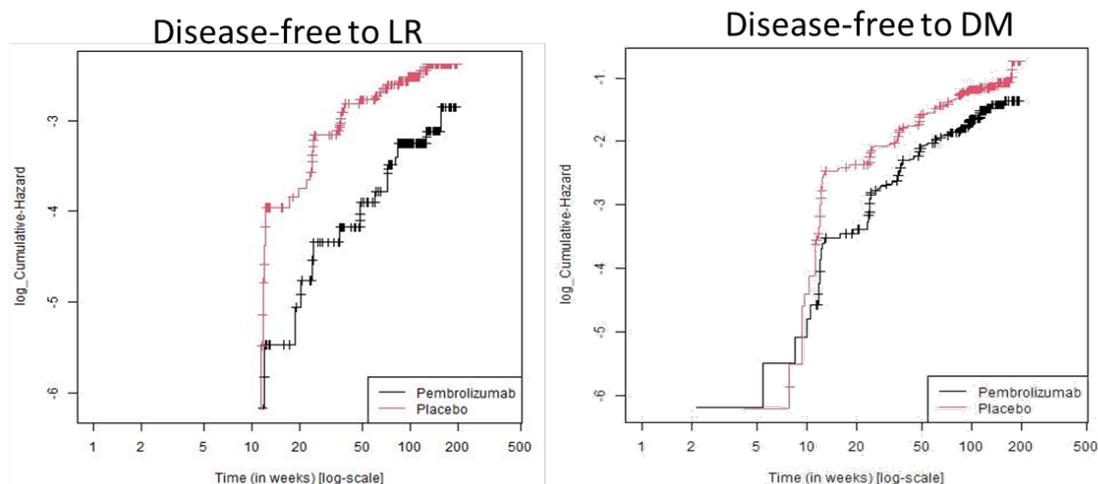
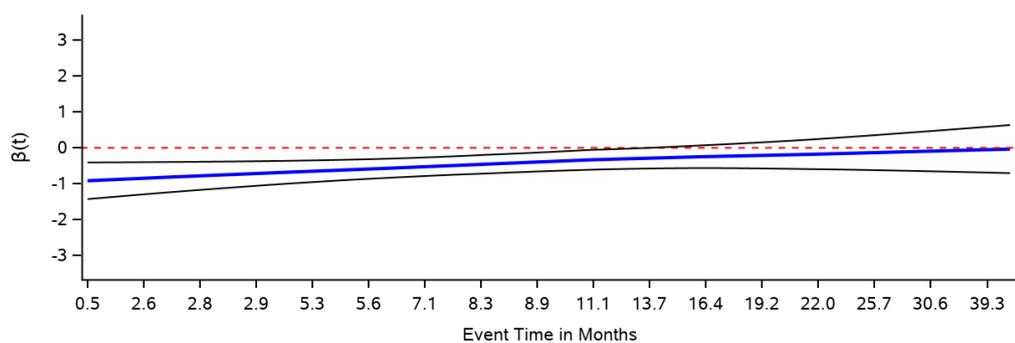


Figure 6 : Log Hazard Ratio de la SSM au cours du temps (KEYNOTE-564) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



$\rho = 0.124$
 $\chi^2 = 4.450$
 p-value = 0.035

Study: KEYNOTE 564 (Database Cutoff Date: 14JUN2021)
 Disease-Free Survival Based on Investigator Assessment (Primary Censoring Rule)

L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée (test de Grambsch et Therneau) pour la comparaison de pembrolizumab et surveillance active dans l'étude KEYNOTE-564. Par conséquent deux extrapolations indépendantes des courbes de KM de l'essai de KEYNOTE-564 sont conduites.

Dans le bras pembrolizumab, le risque de récurrence ou décès peut être considéré comme constant au cours du temps, alors que dans le bras placebo, ce risque décroît la première année puis devient constant dans le temps.

4.2.3.2. Sélection des fonctions paramétriques

La sélection des fonctions paramétriques a reposé sur trois étapes :

- Une inspection visuelle ;
- La méthode des moindres carrés par rapport à la survie sans maladie observée dans l'essai ;
- L'évaluation de la plausibilité clinique et validation externe des données extrapolées.

Transition SSM à LR

Figure 7 : Courbes d'incidence cumulée prédites vs. observée pour la transition SSM à LR des patients du bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

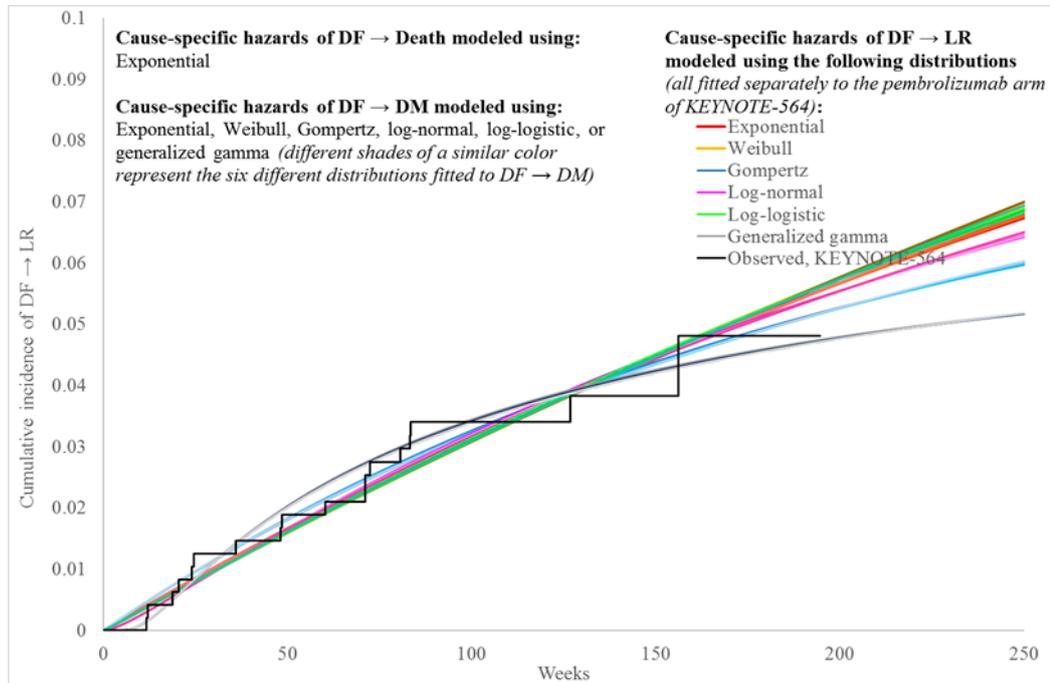
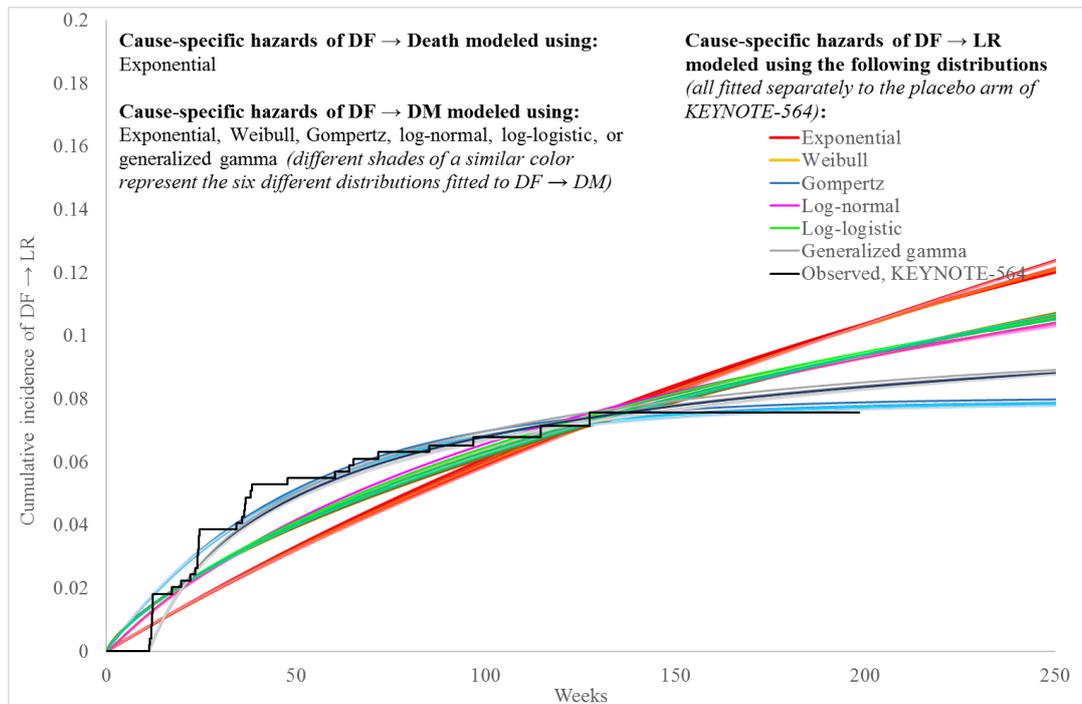


Figure 8 : Courbes d'incidence cumulée prédites vs. observée pour la transition SSM à LR des patients du bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



Transition SSM à MAD

Figure 9 : Courbes d'incidence cumulée prédites vs. observée pour la transition SSM à MD des patients du bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

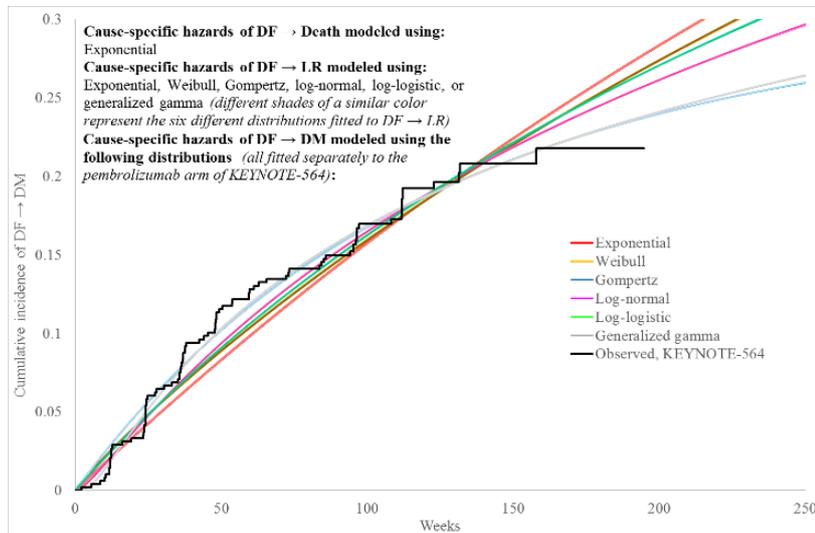


Figure 10 : Courbes d'incidence cumulée prédite vs. observée pour la transition SSM à MD des patients du bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

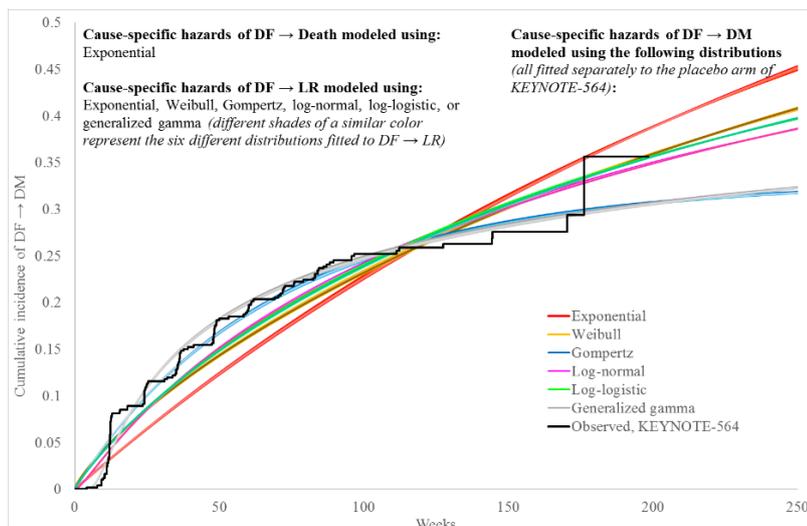


Tableau 30. Classement des fonctions paramétriques retenues par l'erreur quadratique moyenne - Bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Rang	Fonction paramétrique SSMàLR	Fonction paramétrique SSMàMD
1	Generalized gamma	Generalized gamma
2	Log-normal	Generalized gamma
3	Exponential	Generalized gamma
4	Log-logistic	Generalized gamma
5	Weibull	Generalized gamma
6	Generalized gamma	Gompertz

7	Log-normal	Gompertz
8	Exponential	Gompertz
9	Log-logistic	Gompertz
10	Weibull	Gompertz

SSM : Survie sans maladie ; LR : Récidive locorégionale ; MD : Métastases à distance

Tableau 31. Classement des fonctions paramétriques retenues par l'erreur quadratique moyenne – Bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Rang	Fonction paramétrique SSMàLR	Fonction paramétrique SSMàMD
1	Log-normal	Generalized gamma
2	Weibull	Generalized gamma
3	Log-logistic	Generalized gamma
4	Generalized gamma	Generalized gamma
5	Exponential	Generalized gamma
6	Generalized gamma	Gompertz
7	Log-normal	Gompertz
8	Log-logistic	Gompertz
9	Weibull	Gompertz
10	Exponential	Gompertz

SSM : Survie sans maladie ; LR : Récidive locorégionale ; MD : Métastases à distance

Validation externe des données simulées

Concernant le bras surveillance active, les données de bras placebo des essais de phase 3 des essais S-TRAC (16,17), PROTECT (18,19), ASSURE (20,21) (pour les patients à risque élevé de rechute) et ATLAS (29) dans le traitement adjuvant du CCR sont utilisées.

A partir de ces essais, une survie sans maladie à 5 ans de 50,9% ± 2,5% a été déterminée pour les bras sous surveillance active. Cet intervalle de survie moyenne est considéré comme un critère exclusif dans la sélection des combinaisons de fonctions paramétriques pour le bras surveillance active.

Tableau 32. Survie sans maladie estimée à 5 ans par les combinaisons de fonctions paramétriques – bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Fonction paramétrique SSM à RLR	Fonction paramétrique SSM à MAD	SSM estimée à 5 ans par la combinaison de fonctions
Log-normal	Generalized gamma	54 %
Weibull	Generalized gamma	54 %
Log-logistic	Generalized gamma	54 %
Generalized gamma	Generalized gamma	56 %
Exponential	Generalized gamma	52 %

Generalized gamma	Gompertz	57 %
Log-normal	Gompertz	55 %
Log-logistic	Gompertz	55 %
Weibull	Gompertz	55 %
Exponential	Gompertz	53 %

SSM : Survie sans maladie ; LR : Récidive locorégionale ; MD : Métastases à distance

Tableau 33 : Etapes de sélection des fonctions paramétriques - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Etape	Critère de sélection	Combinaisons conservées	Distributions exclues
0	Ensemble des combinaisons des fonctions paramétriques pour les transitions SSMàLR et SSMàMD	36	NA
1	Inspection visuelle et cohérence de combinaisons de fonctions entre les bras	12	Toutes les combinaisons n'incluant pas une fonction Gompertz ou Gamma Gen. pour la transition SSMàMD
2	Plausibilité clinique : Croisement des courbes de SSM entre les bras en cas d'utilisation de la même combinaison	10	1) SSMà RLR : Gompertz + SSM à MAD : Gamma Gen. 2) SSM à RLR : Gompertz + SSM à MAD : Gompertz
Etape	Critère de sélection	Combinaisons conservées	Distributions restantes
3	Validité externe	2	1) SSM à RLR : Exponentielle + SSM à MAD : Gamma Gen. 2) SSM à RLR : Exponentielle + SSM à MAD : Gompertz

Tableau 34 : Synthèse des estimations des probabilités de transition utilisées dans le modèle en analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Pembrolizumab	Surveillance active	Référence
Probabilité de transition SSM à LR	Exponentielle	Exponentielle	KEYNOTE-564
Probabilité de transition SSM à MD	Gamma Généralisée	Gamma Généralisée	KEYNOTE-564
Probabilité de transition SSM à Décès	Exponentielle (maximum entre cette probabilité et mortalité de la population générale)	Exponentielle (maximum entre cette probabilité et mortalité de la population générale)	KEYNOTE-564
Probabilité de transition LR à MD	1,307%		Brassier et al. (14)

Probabilité de transition LR à Décès	0,006 %		Hypothèse d'équivalence à la probabilité de transition SSM vers Décès
Probabilité de transition MD à Décès	0,0036	0,0036	MAR sur les traitements métastatiques et parts de marché

SSM : Survie sans maladie ; LR : Récidive locorégionale ; MD : Métastases à distance ; MAR : Méta-analyse en réseau

4.2.4. Estimation des événements intercurrents du modèle

Les types d'événements intercurrents intégrés dans le modèle sont :

- Événements indésirables
- Arrêts de traitement
- Instauration d'un traitement consécutif

4.2.4.1. Événements indésirables

Les EI de grade ≥ 3 survenus au moins 2 fois au cours de l'essai dans le bras pembrolizumab (correspondant à une incidence de 0,4 %) ont été sélectionnés. La récurrence des EI a été prise en compte. Cette sélection a permis de retenir 88 événements indésirables (64 % du total des EI de grade ≥ 3 liés au traitement survenus dans le bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-564) répartis en 22 types d'événements présentés dans le Tableau 36.

Tableau 35. Nombre d'EI retenus et % d'événements modélisés selon le seuil de sélection retenu - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Seuil de sélection	Nombre de types d'EI	% d'événements modélisés
Ensemble des EI de grade ≥ 3 survenus lors de l'essai	73	100 %
Incidence $\geq 1\%$ dans le bras pembrolizumab (nombre d'EI/nombre de patients du bras)	7	34 %
Incidence $\geq 2\%$ dans le bras pembrolizumab (nombre d'EI/nombre de patients du bras)	0	0 %
Incidence $\geq 0,4\%$ (correspondant à 2 EI du même type survenus dans l'essai dans le bras pembrolizumab)	22	64 %

EI : événement indésirable

La fréquence des EI sélectionnés utilisée dans le modèle est calculée comme la fréquence totale d'événement observées au cours de l'essai et non la fréquence de patients ayant eu au moins l'événement d'intérêt.

Tableau 36 : Fréquences des EI de grade ≥ 3 liés au traitement utilisées dans le modèle en analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Type d'événement	Pembrolizumab	Surveillance active
Acidocétose diabétique	1,23 %	0,00 %
Augmentation des transaminases (ALAT)	1,84 %	0,00 %

Augmentation des transaminases (ASAT)	1,23 %	0,00 %
Augmentation du taux d'amylase	0,41 %	0,00 %
Augmentation du taux de Gamma GT	0,61 %	0,00 %
Augmentation du taux de lipase	0,61 %	0,00 %
Colite	1,02 %	0,00 %
Diabète de type 1	0,82 %	0,00 %
Diarrhée	1,84 %	0,00 %
Fatigue	0,82 %	0,00 %
Hépatite	0,41 %	0,00 %
Hyperglycémie	0,82 %	0,00 %
Hypertension	0,61 %	0,00 %
Hypophysite	0,41 %	0,00 %
Infarctus du myocarde	0,41 %	0,00 %
Insuffisance rénale aiguë	0,61 %	0,00 %
Insuffisance surrénalienne	1,23 %	0,00 %
Méningite aseptique	0,41 %	0,00 %
Pleuro-péricardite	0,41 %	0,00 %
Pneumonie	0,41 %	0,00 %
Rash	1,23 %	0,00 %
Rash maculo papuleux	0,61 %	0,00 %

Pour l'hypothyroïdie chronique de grade 2, une fréquence totale d'événements observés au cours de l'essai est également utilisée.

Tableau 37 : Fréquences des EI chroniques de grade 2 utilisées dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Type d'événement	Pembrolizumab	Surveillance active
Hypothyroïdie chronique	18,24 %	0,00 %

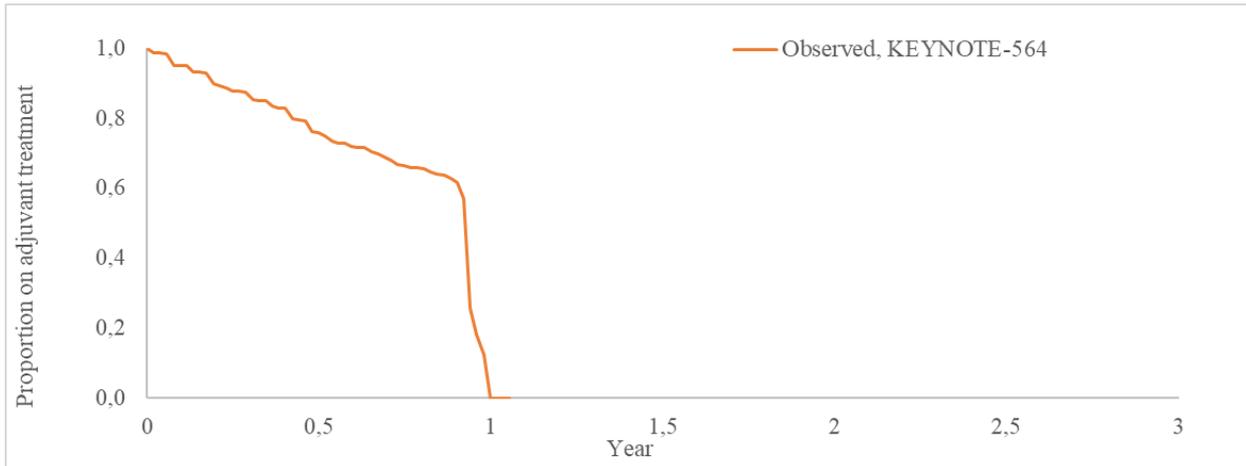
4.2.4.2. Arrêt de traitement

La durée de traitement de pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-564, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, est utilisée en analyse de référence.

Une durée maximale de traitement adjuvant par pembrolizumab à 1 an est précisée dans le RCP (30) et dans le protocole de l'essai, ainsi une règle d'arrêt a été appliquée dans le modèle en analyse de référence.

La proportion de patients toujours sous traitement après 1 an s'explique par des interruptions temporaires de traitement lors de l'essai.

Figure 11 : Durée de traitement observée dans l'essai KEYNOTE-564 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1.1. Synthèse des données d'utilités, hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 38 : Synthèse des données d'utilité – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

État de santé	Score d'utilité	Source/justification
Sans récidive		
Sans toxicité	0,8761	KEYNOTE-564 (EQ-5D-3L)
Récidive locorégionale		
Sans toxicité	0,8629*	KEYNOTE-564 (EQ-5D-3L)
Métastases à distance		
Sans progression	0,7846	KEYNOTE-426 (EQ-5D-3L)
Post-progression	0,7529	KEYNOTE-426 (EQ-5D-3L)

Tableau 39 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Utilités associées aux états de santé	- Données de KEYNOTE-564 mappées vers EQ-5D-3L pour les états sans maladie et récidive LR	Robustesse	Données EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-564 pour tous les états
	- Données de KEYNOTE-426 pour l'état MD		Données mappées vers l'EQ-5D-3L pour tous les états de santé
	- Utilisation d'un MMMR prenant en compte les états de santé et la toxicité	Prise en compte la dépendance entre les réponses aux questionnaires d'un même patient	Non

	- Ajustement sur l'âge des patients	Scores d'utilité significativement dépendant de l'âge dans la population générale	Sans ajustement
Désutilités liées aux EI	Intégration de désutilités liées aux EI	Impact significatif sur la qualité de vie	Non prise en compte des EI
	Intégration de la désutilité associée aux EI par le coefficient issu d'un MMR	Désutilité estimée sur la population de l'essai	Désutilités issues de la littérature, estimées sur des populations différentes de l'indication

4.3.1.2. Sources de données

Les études KEYNOTE-564 et KEYNOTE-426 constituent les sources de données privilégiées pour les valeurs d'utilités liées aux états de santé.

KEYNOTE-564

Lors de l'essai KEYNOTE-564, des questionnaires EQ-5D-5L ont été administrés aux cycles 1, 5, 9, 13 et 17 de traitement, à l'arrêt de traitement, 30 jours après la dernière dose puis annuellement jusqu'à récurrence de la maladie ou initiation d'un nouveau traitement anticancéreux.

Les données de qualité de l'analyse intermédiaire 1 (gel de base du 14 décembre 2020) ont été utilisées dans la présente analyse. En effet, le gel de base du 14 juin 2021 a été réalisé à la suite d'une demande de l'EMA, et ne portait que sur les données d'efficacité. Les données d'utilité n'ont alors pas été extraites à ce gel de base.

Tableau 40. Complétion du questionnaire EQ-5D-5L – KEYNOTE-564 par état de santé - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Sans maladie		Après récurrence	
	Pembrolizumab (n=484)	Placebo (n=493)	Pembrolizumab (n=484)	Placebo (n=493)
Inclusion	446/467 (95,5)	460/475 (96,8)		
Semaine 12	425/449 (94,7)	424/444 (95,5)	12/15 (80,0)	40/45 (88,9)
Semaine 24	373/398 (93,7)	387/413 (93,7)	17/21 (81,0)	31/35 (88,6)
Semaine 36	322/351 (91,7)	336/373 (90,1)	11/14 (78,6)	25/29 (86,2)
Semaine 48	244/259 (94,2)	286/305 (93,8)	8/10 (80,0)	25/26 (96,2)
Semaine 52	291/321 (90,7)	312/354 (88,1)	10/12 (83,3)	15/21 (71,4)
Semaine 104	89/103 (86,4)	90/99 (90,9)	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Semaine 156	18/19 (94,7)	16/16 (100,0)	-	-

KEYNOTE-426

L'essai KEYNOTE-426 évalue l'efficacité de pembrolizumab en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

Le questionnaire EQ-5D-3L a été collecté lors de l'essai KEYNOTE-426.

Tableau 41 : Comparaison des caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion des patients des essais KEYNOTE-564 et KEYNOTE-426 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Keynote-564 (n=994)	Keynote-426 (n=861)
Age, années		
Médiane	60,0	62,0
Sexe, n (%)		
Homme	706 (71,0)	628 (72,9)
Femme	288 (29,0)	233 (27,1)
Origine ethnique		
Asiatique	138 (13,9)	137 (15,9)
Africain/Afro-américain	12 (1,2)	18 (2,1)
Caucasien	749 (75,4)	684 (79,4)
Autre	25 (2,5)	8 (0,9)
Inconnu	70 (7,0)	14 (1,6)
Néphrectomie antérieure, n (%)		
Oui	/	715 (83,0)
Non	/	146 (17,0)
Composante sarcomatoïde, n (%)		
Oui	111 (11,2)	105 (12,2)
Non	832 (83,7)	473 (54,9)
Inconnu	51 (5,1)	281 (32,6)
Manquant	/	2 (0,2)
Grade Fuhrman, n (%)		
Grade 1	35 (3,5)	47 (5,5)
Grade 2	303 (30,5)	266 (30,9)
Grade 3	432 (43,5)	256 (29,7)
Grade 4	222 (22,3)	197 (22,9)
Inconnu	2 (0,2)	95 (11,0)

4.3.1.3. Méthode d'estimation

Données issues de KEYNOTE-564

Tableau 42. Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-564, valorisées selon la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Pembrolizumab (n=484)			Surveillance active (n=493)			Total (n=977)		
	N	M	Utilités moyennes	N	M	Utilités moyennes	N	M	Utilités moyennes
Survie sans maladie	459	1762	0,939	444	1851	0,952	903	3613	0,946
Récidive	55	60	0,922	104	137	0,931	159	197	0,928

N : nombre de patients pour lesquels un score EQ-5D est disponible ; M : nombre de questionnaires pour lesquels un score est disponible

Tableau 43. Résultats de MMMR sur les données d'utilité EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-564, valorisées par la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Variable	M0	M1	M3	M4
Constante	0.9422 (***)	0.9467 (***)	0.9441 (***)	0.9537 (***)
Etat de santé – Récidive locorégionale	-	-	-0.0016	0.0023
Etat de santé – Métastases à distance	-	-	-0.0317 (***)	-0.0255 (***)
Bras de traitement – Pembrolizumab	-	-0.0091	-	-
EI de grade ≥ 3	-	-	-	-0.0498 (***)

0 **** 0.001

Tableau 44. Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-3L issues de KEYNOTE-564, valorisées selon la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Pembrolizumab (n=484)			Surveillance active (n=493)			Total (n=977)		
	N	M	Utilités moyennes	N	M	Utilités moyennes	N	M	Utilités moyennes
Survie sans maladie	459	1762	0,839	444	1851	0,867	903	3613	0,854
Récidive	55	60	0,823	104	137	0,812	159	197	0,816

N : nombre de patients pour lesquels un score EQ-5D est disponible ; M : nombre de questionnaires pour lesquels un score est disponible

Tableau 45. Résultats de MMMR sur les données d'utilité EQ-5D-3L issues de KEYNOTE-564, valorisées par la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Variable	M0	M1	M3	M4
Constante	0.8481 (***)	0.8570 (***)	0.8518 (***)	0.8761 (***)
Etat de santé – Récidive locorégionale	-	-	-0.0236	-0.01316
Etat de santé – Métastases à distance	-	-	-0.0559 (***)	-0.0439 (***)
Bras de traitement – Pembrolizumab	-	-0.0181 (.)	-	-
EI de grade ≥ 3	-	-	-	-0.0857 (***)

0 '****' 0.001

Données issues de KEYNOTE-426

Tableau 46. Données d'utilités reportées dans l'avis d'efficacité de pembrolizumab dans le traitement du CCR avancé – Keynote-426 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Etats de santé	Utilité
Survie pré-progression	0.7846
Survie post-progression	0.7529
Désutilité liée aux EI	-0.0505

Désutilités liées aux événements indésirables

Le modèle M4, sélectionné pour l'estimation des données d'utilité, est défini comme suit :

- M4 : $Utilité_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Etat de sante (LR)} + \beta_2 \times \text{Etat de santé (MD)} + \beta_3 \times \text{Elij} + ei$

Les résultats de ce modèle ont permis alors d'estimer les données d'utilité suivante :

- Etat de santé SSM sans occurrence d'EI : 0.8761 ;
- Etat de santé RLR sans occurrence d'EI : 0.8761 - 0.01316 (décrément lié à LR) ;
- Etat de santé MAD sans occurrence d'EI : 0.8761 – 0.0437 (décrément lié à MD) ;
- Etat de santé SSM avec occurrence d'EI : 0.8761 – 0.0857 (décrément lié aux EI).

Le modèle a permis d'isoler l'impact des EI de grade ≥ 3 sur les estimations de la qualité de vie, le d'utilité est estimé à - 0,0857.

Ce décrément est directement pondéré par les incidences d'EI de grade ≥ 3 et leurs durées de résolution afin d'estimer une perte de QALY relative aux EI, puis appliqué en une fois à l'entrée dans le modèle.

Une perte de QALY de - 0.0057 a alors été estimée.

Les durées moyennes de chaque EI ont été collectées dans l'essai KEYNOTE-564.

Tableau 47 : Durées de résolution des EI modélisés - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Type d'événement	Durée de résolution des EI (semaines)
Acidocétose diabétique	5,1
Augmentation des transaminases (ALAT)	22,3
Augmentation des transaminases (ASAT)	6,2

Augmentation du taux d'amylase	21,7
Augmentation du taux de Gamma GT	15,2
Augmentation du taux de lipase	15,7
Colite	26,7
Diabète de type 1	20,0
Diarrhée	6,6
Fatigue	29,4
Hépatite	45,5
Hyperglycémie	7,1
Hypertension	71,2
Hypophysite	0,6
Infarctus du myocarde	0,7
Insuffisance rénale aigüe	35,9
Insuffisance surrénalienne	30,9
Méningite aseptique	4,8
Pleuro-péricardite	1,7
Pneumonie	15,4
Rash	29,9
Rash maculo papuleux	13,4

En analyse de sensibilité, des désutilités issues de la littérature spécifiques à chaque EI ont été utilisées. Pour les EI où aucune valeur n'a été identifiée dans la littérature, une hypothèse de moyenne des désutilités disponibles a été posée.

Tableau 48 : Désutilités liées aux EI spécifiques obtenues de la littérature – Analyse de sensibilité - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Type d'événement	Désutilité	Source
Acidocétose diabétique	-0.1696	Hypothèse
Augmentation des transaminases (ALAT)	0	Hypothèse
Augmentation des transaminases (ASAT)	0	Hypothèse
Augmentation du taux d'amylase	0	Hypothèse
Augmentation du taux de Gamma GT	0	Hypothèse
Augmentation du taux de lipase	0	Hypothèse
Colite	-0.261	Similaire à Diarrhée
Diabète de type 1	-0.1696	Hypothèse
Diarrhée	-0.261	Swinburn et al. 2010
Fatigue	-0.204	Swinburn et al. 2010

Hépatite	-0.1696	Hypothèse
Hyperglycémie	-0.1696	Hypothèse
Hypertension	-0.153	Swinburn et al. 2010
Hypophysite	-0.1696	Hypothèse
Infarctus du myocarde	-0.1696	Hypothèse
Insuffisance rénale aigüe	-0.1696	Hypothèse
Insuffisance surrénalienne	-0.1696	Hypothèse
Méningite aseptique	-0.1696	Hypothèse
Pleuro-péricardite	-0.1696	Hypothèse
Pneumonie	-0.200	Beusterien et al. 2010
Rash	-0.030	Beusterien et al. 2009
Rash maculo papuleux	-0.030	Similaire à rash

4.4. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les postes de consommations de ressources envisagés sont les suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements ;
- Coûts d'administration des traitements ;
- Coûts de surveillance de la maladie ;
- Coûts de surveillance liés aux traitements ;
- Coûts de prise en charge des EI ;
- Coûts des interventions chirurgicales ;
- Coûts de transports ;
- Coûts de fin de vie.

Les coûts pris en compte dans le modèle sont les coûts directs, conformément aux recommandations de la HAS (31), exprimés en Euros 2022. Lorsque les coûts identifiés nécessitaient d'être actualisés, l'indice des prix à la consommation (IPC) pour les biens et services de santé, publié par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) a été utilisé (32).

Tableau 49 : Résumé des coûts intégrés dans la modélisation - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition du traitement adjuvant		
Pembrolizumab	2 647,04 €	BdM_IT
Coût d'acquisition des traitements du CCR métastatique de 1ère ligne		
Pembrolizumab	2 647,04 €	BdM_IT
Nivolumab	2 481,18 €	
Ipilimumab	11 721,08 €	
Axitinib	3 232,35 €	

Cabozantinib	4 846,07 €	
Lenvatinib	1 708,32 €	
Pazopanib	2 553,68 €	
Sunitinib	3 757,63 €	
Coût d'acquisition des traitements du CCR métastatique de lignes ultérieures		
Nivolumab	2 481,18 €	BdM_IT
Axitinib	3 232,35 €	
Cabozantinib	4 846,07 €	
Pazopanib	2 553,68 €	
Sunitinib	3 757,63 €	
Coût d'administration		
Coût d'administration par voie IV (incluant les coûts de transport)	511,85 €	ENC MCO 2019
Coût de transport		
Transport pour les postes suivants	121,91 €	Rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale
Coût de suivi		
Consultations		
Consultation médecin généraliste	34,73 €	Open DAMIR
Consultation oncologue	37,94 €	Open DAMIR
Consultation urologue	115,24 €	Open DAMIR
Consultation néphrologue	39,20 €	Open DAMIR
Bilan biologique		
« sans maladie » - patients sous surveillance active	25,38 €	Table Nationale de Biologie (TNB)
« sans maladie » - patients sous traitement adjuvant par pembrolizumab	62,37 €	TNB
Pré-thérapeutique	129,60 €	TNB
Suivi post récurrence locorégionale	25,38 €	TNB
Suivi sous traitement par immunothérapie (monothérapie)	80,73 €	TNB
Suivi sous traitement par ITK (monothérapie)	57,24 €	TNB
Suivi sous traitement par association d'immunothérapies	80,73 €	TNB
Suivi sous traitement par association d'immunothérapie et ITK	86,13 €	TNB
Bilan d'imagerie		

Scanner (thoracique + abdominopelvien)	371,18 €	CCAM
IRM cérébrale	344,10 €	
Coût des traitements focaux		
Cryoablation	2 069,62 €	Hypothèse
Radiofréquences	2 069,62 €	ENC MCO 2019
Coût des traitements chirurgicaux		
Néphrectomie	8 420,98 €	ENC MCO 2019
Exérèse de masse tumorale rétropéritonéale	9 476,6 €	ENC MCO 2019
Exérèse des métastases pulmonaires	10 637,42 €	ENC MCO 2019
Coût de prise en charge des EI		
Coût de prise en charge des EI de grade ≥ 3	Coût moyen pondéré pour les EI de grade ≥3	ENC MCO 2019
Coût de prise en charge de l'hypothyroïdie chronique de grade 2	Coût par cycle de la prise en charge :	BdM_IT ; Open DAMIR ; TNB
Coût de fin de vie		
Coût moyen de fin de vie	6 991,78 €	ENC MCO 2019

RCP : Résumé des caractéristiques produit ; BdM_IT : Base des médicaments et informations tarifaires ; CCR : Carcinome à cellules rénales ; IV : intraveineuse ; GHM : Groupe homogène de malades ; ENC MCO : Etude nationale de coûts médecine, chirurgie, obstétrique ; DAMIR : Dépenses d'assurance maladie inter-régimes ; ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase ; IRM : Imagerie par résonance magnétique

4.4.1. Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 50 : Coût d'acquisition du traitement adjuvant - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

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

IV : Intraveineuse ; PPTTC : Prix toutes taxes comprises

Tableau 51 : Posologies et doses relatives des traitements de 1ère ligne métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Traitements	Molécules	Posologie	Durée de traitement maximale	Sources
Pembrolizumab + axitinib	Pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines voie IV	104 semaines	Essai KEYNOTE-426 - RCP KEYTRUDA section 5.1 (30)
	Axitinib	5mg deux fois par jour	Pas de maximum	Essai KEYNOTE-426 - RCP KEYTRUDA (30)
Nivolumab + cabozantinib	Nivolumab	240 mg toutes les deux semaines	104 semaines	RCP Opdivo® (33)
	Cabozantinib	40 mg une fois par jour	Pas de maximum	RCP Opdivo® (33)
Pembrolizumab + lenvatinib	Pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines voie IV	104 semaines	Essai KEYNOTE-426 - RCP KEYTRUDA section 5.1 (30)
	Lenvatinib	20 mg par jour	Pas de maximum	Essai KEYNOTE-426 - RCP Kispilyx® (34)
Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	3 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	12 semaines	RCP Opdivo® (33)
		240 mg toutes les deux semaines	Pas de maximum	RCP Opdivo® (33)
	Ipilimumab	1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	12 semaines	RCP Opdivo® (33)
Sunitinib	Sunitinib	50 mg par jour	Pas de maximum	RCP Sutent® (35)
Pazopanib	Pazopanib	800 mg par jour	Pas de maximum	RCP Votrient® (36)

IV : Intraveineuse ; RCP : Résumé des caractéristiques produit

Tableau 52 : Intensité de dose maximale (IDM) utilisées en scénario pour les traitements métastatique de 1ère ligne et de ligne ultérieure - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Association	Traitement	IDM	Sources
1ère ligne métastatique			
Pembrolizumab + lenvatinib	Pembrolizumab	95.4%	HAS Avis d'efficience Kisplyx (37)
	Lenvatinib	68.3%	HAS Avis d'efficience Kisplyx (37)
Pembrolizumab + axitinib	Pembrolizumab	94.8%	KEYNOTE 426 (26)
	Axitinib	84.6%	KEYNOTE 426 (26)
Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	94.8%	Hypothèse = Pembrolizumab dans KEYNOTE 426 (26)
	Ipilimumab	94.8%	Hypothèse = Pembrolizumab dans KEYNOTE 426 (26)
Nivolumab + cabozantinib	Nivolumab	94.8%	Hypothèse = Pembrolizumab dans KEYNOTE 426 (26)
	Cabozantinib	94.3%	Hypothèse = Cabozantinib en monothérapie pour le traitement du RCC métastatique (NICE TA542) (38)
Sunitinib		79.0%	HAS Avis d'efficience Kisplyx (37)
Pazopanib		86.0%	NICE TA215 (39)
Ligne ultérieure			
Nivolumab		92%	NICE TA417 (40)
Axitinib		102.0%	NICE TA333 (41)
Cabozantinib		94.3%	NICE TA542 (38)
Pazopanib		86.0%	Hypothèse = IDM en 1ère ligne
Sunitinib		79.0%	Hypothèse = IDM en 1ère ligne

Tableau 53 : Coût d'acquisition des traitements de 1ère ligne métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Molécule	Conditionnement le plus adapté	Coût du conditionnement (PPTTC)	Mode de financement	Honoraire de dispensation	Coût du conditionnement
Pembrolizumab	Flacon de 4mL - 25mg/mL	2 647,04 € (JO : 22/11/2019)	Liste en sus	-	2 647,04 €
Nivolumab	Flacon de 24mL - 10 mg/mL	2 481,18 € (JO : 30/04/2019)	Liste en sus	-	2 481,18 €
Ipilimumab	Flacon de 40mL - 5mg/mL	11 721,08 € (JO : 14/03/2017)	Liste en sus	-	11 721,08 €
Axitinib	1 boîte de 56 cp - 5mg/cp	3 227,25 € (JO : 01/02/2021)	Assurés sociaux	5,10 €	3 232,35 €
Cabozantinib	1 boîte de 30 cp - 40 mg/cp	4 840,97 € (JO : 01/02/2021)	Assurés sociaux	5,10 €	4 846,07 €
Lenvatinib	1 boîte de 30 gel - 10 mg/gel	1 703,22 € (JO : 12/01/2021)	Assurés sociaux	5,10 €	1 708,32 €
Pazopanib	1 boîte de 60 cp - 400 mg/cp	2 548,58 € (JO : 23/11/2013)	Assurés sociaux	5,10 €	2 553,68 €
Sunitinib	1 boîte de 28 gel - 50 mg/gel	3 752,53 € (JO : 08/06/2021)	Assurés sociaux	5,10 €	3 757,63 €

PPTTC : Prix toutes taxes comprises ; cp : comprimé ; gel : gélule

Tableau 54 : Répartition des traitements de 1ère ligne métastatique en fonction des hypothèses de retraitement appliquées en analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Patients traités en adjuvant par pembrolizumab	Patients sous surveillance active
IO	■	■
ITK	■	■

IO : pembrolizumab en association (axitinib ou lenvatinib), nivolumab en association (ipilimumab ou cabozantinib), ITK : sunitinib, pazopanib. Ces parts de marché sont basées sur l'hypothèse de retraitement en analyse de référence

Tableau 55 : Posologie des traitements de ligne ultérieure du CCR métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Molécules	Posologie	Durée de traitement maximale	Source
Nivolumab	240 mg toutes les deux semaines	Pas de maximum	RCP Opdivo® (33)
Axitinib	5mg deux fois par jour	Pas de maximum	RCP KEYTRUDA (30)
Cabozantinib	60 mg une fois par jour	Pas de maximum	RCP Cabometyx® (42)
Pazopanib	800 mg par jour	Pas de maximum	RCP Votrient® (36)
Sunitinib	50 mg par jour	Pas de maximum	RCP Sutent® (35)

RCP : Résumé des caractéristiques produit

Tableau 56 : Répartition des traitements de lignes ultérieures en fonction du traitement de 1ère ligne métastatique administré - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Traitement de 1re ligne	Sans 2e ligne	Sunitinib	Pazopanib	Cabozantinib	Nivolumab	Axitinib
Pembrolizumab + lenvatinib	25.40%*	■	■	■	■	■
Sunitinib	25.40%					
Pazopanib	25.40%					
Nivolumab + ipilimumab	25.40%					
Pembrolizumab + axitinib	25.40%					
Nivolumab + cabozantinib	25.40%					

*La proportion de patients avec traitement ultérieur après un traitement de 1ère ligne métastatique issue de l'étude Thiery-Vuillemin est de ■ %, soit ■ % de patients sans traitement ultérieur. Une répartition équivalente des ■ de patients retraités entre 3 traitements est égale à ■ % pour chaque traitement ; entre 4 traitements elle est égale à ■ pour chaque traitement

Tableau 57 : Coût d'administration - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

GHM		28Z07Z
PUBLIC	Nombre de séjours	2 284 892
	Coût GHM	1 273,53 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	829,54 €
	Coût GHM ajusté	442,83 €
PRIVE	Nombre de séjours	816 731
	Coût GHM	1 042,09 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	799,50 €
	Coût GHM ajusté	241,95 €
Coût total GHM actualisé pondéré		389,93 €
Coût total GHM actualisé pondéré + transports		511,85 €

GHM : Groupe homogène de malades

4.4.2. Coût de transport

Tableau 58 : Coûts de transport - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Nombre de trajets remboursés en 2017	Montant total des dépenses de transport programmé en 2017	Dépense moyenne par trajet en 2017	Dépense moyenne par trajet rapporté à 2022	Dépense moyenne pour un aller-retour en 2022
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	60,96 €	121,91 €

4.4.3. Coût de suivi de la pathologie

Tableau 59 : Fréquences de consommation des ressources pour les patients sous surveillance active dans l'état « sans maladie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	0-1 an		2-5 ans		>5 ans	
	% Patients	Fréquence (par mois)	% Patients	Fréquence (par mois)	% Patients	Fréquence (par mois)
Consultations médicales						
Urologue	100%	0,42	100%	0,17	100%	0,08
Néphrologue	100%	0,08	100%	0,00	100%	0,00
Biologie						
Tests de biologie	100%	0,33	100%	0,17	100%	0,08
Imagerie						
Scanner (abdomen/pelvis + thorax)	100%	0,25	100%	0,17	100%	0,08

Tableau 60 : Fréquences de consommation des ressources pour les patients sous pembrolizumab dans l'état « sans maladie » - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	0-1 an		2-5 ans		>5 ans	
	% Patients	Fré- quence (par mois)	% Patients	Fré- quence (par mois)	% Pa- tients	Fré- quence (par mois)
Consultations médicales						
Urologue	100%	0,08	100%	0,08	100%	0,08
Néphrologue	100%	0,08	100%	0,00	100%	
Oncologue	100%	0,33	100%	0,17	100%	0,00
Biologie						
Tests de biologie relatifs au suivi de la maladie	100%	1,45	100%	0,17	100%	0,08
Tests de biologie pré-thérapeutiques	100%	Une fois	100%	0,00	100%	0,00
Imagerie						
Scanner (abdomen/pelvis + thorax)	100%	0,33	100%	0,17	100%	0,08

Tableau 61 : Fréquence de consommation des ressources pour les patients en récurrence locorégionale - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	%Patients	Fréquence (par mois)
Consultations médicales		
Urologue	100%	0,33
Biologie		
Test de biologie	100%	0,33
Imagerie		
Scanner (abdomen/pelvis + thorax)	100%	0,33

Tableau 62 : Fréquences de consommations des ressources pour les patients métastases à distance - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	%Patients	Fréquence (par mois)
Consultation médicales		
Oncologue	100%	0,33
Biologie		
Tests de biologie	Les tests biologiques dépendent du traitement pour cet état	
Imagerie		
Scanner (abdomen/pelvis + thorax)	100%	0,33
IRM du cerveau	100%	0,33

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Tableau 63 : Coût d'une consultation chez un médecin généraliste estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Honoraires avec dépassements (€2020)	Nombre de consultations	Coût unitaire (€2020)	Coût unitaire actualisé (€2022)
Consultation générale	8 363 445 201,67 €	215 662 484	34,94 €	34,73 €

Tableau 64 : Coût d'une consultation chez un oncologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Honoraires avec dépassements (€2020)	Nombre de consultations	Coût unitaire (€2020)	Coût unitaire actualisé (€2022)
Consultation oncologue	45 397 913,74 €	514 187	38,17 €	37,94 €

Tableau 65 : Coût d'une consultation chez un urologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Honoraires avec dépassements (€2020)	Nombre de consultations	Coût unitaire (€2020)	Coût unitaire actualisé (€2022)
Consultation urologue	360 872 607,23 €	2 054 399	115,95 €	115,24 €

Tableau 66 : Coût d'une consultation chez un néphrologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Honoraires avec dépassements (€2020)	Nombre de consultations	Coût unitaire (€2020)	Coût unitaire actualisé (€2022)
Consultation néphrologue	127 252 072,42 €	1 188 451	39,44 €	39,20 €

Tableau 67 : Examens biologiques prescrits pour le suivi de la pathologie et des traitements médicamenteux - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Examen	Code	Désignation	Cotation	Coût unitaire
Créatinine	407	CLAIRANCE (RENALE) DE LA CREATININE AVEC DOSAGES SANGUIN ET URINAIRE DE LA CREATININE	30B	8,10 €
Protéinurie	632	UR. : PROTEINES : RECH. PAR BANDELETTES (ALBUMINURIE)	2B	0,54 €
Ionogramme	1610	SANG : IONOGRAMME COMPLET (NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)	20B	5,40 €
Hémogramme	1104	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS , NFP)	22B	5,94 €

Lactate déshydrogénase (LDH)	521	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS , NFP)	6B	1,62 €
Bilirubine	1601	SANG : BILIRUBINE (BIL)	6B	1,62 €
ALAT + ASAT (non cumulable)	516	ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALAT,TGP) (SANG)	6B	1,62 €
Phosphatase alcaline	514	PHOSPHATASES ALCALINES (PH. ALC.) (SANG)	5B	1,35 €
Calcémie	578	SANG : CALCIUM (CALCEMIE, CA)	6B	1,62 €
Uricémie	532	SANG : ACIDE URIQUE (URICEMIE)	6B	1,62 €
Phosphore minéral	563	SANG : PHOSPHORE MINERAL (PHOSPHOREMIE , P)	6B	1,62 €
Contrôle de la fonction thyroïdienne (TSH, T4)	1488	THYROIDE : AUTOAC ANTIRECEPTEURS DE TSH	75B	20,25 €
Troponine	7335	TROPONINE (DOSAGE) (SANG)	58B	15,66 €
Cortisol	462	CORTISOL (SANG)	49B	13,23 €
Albuminémie	1806	ALBUMINE (DOSAGE) (SANG)	6B	1,62 €
Glycémie	0552	SANG : GLUCOSE (GLYCEMIE)	5B	1,35 €
CRP	1804	CRP (PROTEINE C REACTIVE) (DOSAGE) (SANG)	8B	2,16 €
Gamma Glutamyl-transférase (Gamma GT)	0519	GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GAMMAT GT , GGT) (SANG)	5B	1,35 €
Corticotropine (ACTH)	7420	CORTICOTROPINE (ACTH) (SANG)	95B	25,65 €
Créatinine phosphokinase (CPK)	1520	CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) (SANG)	6B	1,62 €
Virus Varicelle-Zona (VZV)	1779	VARICELLE ZONA : SD : RECHERCHE DES IGG	60B	16,20 €
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	1010	EBV- RECHERCHE DU STATUT IMMUNITAIRE	100B	27,00 €
Virus de l'hépatite B (VHB)	4500	HEPATITE B (VHB): DEPISTAGE ET/OU DIAGNOSTIC	145B	39,15 €
Virus de l'hépatite C (VHC)	3784	HEPATITE C (VHC) : SD DE DEPISTAGE : AC ANTI-VHC	45B	12,15 €
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	0388	INFECTION A VIH 1 ET 2 : SD DE DEPISTAGE	42B	11,34 €

Tableau 68 : Composition du bilan biologique en fonction du traitement systémique du CCR métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Immunothérapie en monothérapie	ITK en monothérapie	Association d'immunothérapies	Association immunothérapie + ITK
Créatinine	Créatinine	Créatinine	Créatinine
Ionogramme	Protéinurie	Ionogramme	Protéinurie
Hémogramme	Ionogramme + protidémie	Hémogramme	Ionogramme + protidémie
Bilan hépatique	Hémogramme	Bilan hépatique	Hémogramme
Calcémie	Bilan hépatique	Bilirubine	Bilan hépatique
TSH, T4	Bilirubine	Calcémie	Bilirubine
Troponine	Calcémie	TSH, T4	Calcémie
Cortisol	Phosphore	Troponine	Phosphore
	TSH, T4	Cortisol	TSH, T4
	Albuminémie		Albuminémie
			Troponine
			Cortisol

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

Tableau 69 : Détail du coût de la scanographie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Code CCAM	Coût de l'acte (€2021)	Coefficient de radiologie	Forfait technique (€2022)	Coût unitaire (€2022)
Scanner	ZCQH001	50,54 €	15,8%	80,74 €	139,27 €
	ZBQH001	25,27 €	15,8%	80,74 €	110,00 €

CCAM : Classification commune des actes médicaux

Tableau 70 : Détail du coût de l'IRM - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Coût de l'acte (€2021)	Coefficient de radiologie	Forfait technique (€2022)	Coût unitaire (€2022)
IRM	69,00 €	0,0%	153,19 €	222,19 €

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Tableau 71 : Synthèse des coûts de suivi - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Consultation/Examen	Coût unitaire	Composante du suivi
Consultation – médecin généraliste	34,73 €	Suivi régulier en cas d'hypothyroïdie chronique de grade 2 liée au traitement par pembrolizumab
Consultation – oncologue	37,94 €	Suivi régulier des patients sous traitement adjuvant par pembrolizumab Suivi régulier des patients en cas de métastases à distance
Consultation – urologue	115,24 €	Suivi régulier des patients sous surveillance active Suivi régulier des patients en cas de récurrence locorégionale
Consultation – néphrologue	39,20 €	Consultation pour la mise en place de mesures de néphroprotection
Bilan biologique « sans maladie » - patients sous surveillance active	25,38 €	Bilan biologique régulier de suivi des patients sous surveillance active dans l'état « sans maladie »
Bilan biologique « sans maladie » - patients sous traitement adjuvant par pembrolizumab	62,37 €	Bilan biologique régulier de suivi des patients sous traitement adjuvant par pembrolizumab dans l'état « sans maladie »
Bilan biologique – pré-thérapeutique	129,60 €	Bilan biologique unique pré-thérapeutique pour l'instauration du traitement adjuvant par pembrolizumab
Bilan biologique – suivi post récurrence locorégionale	25,38 €	Bilan biologique régulier de suivi des patients après une récurrence locorégionale
Bilan biologique – suivi sous traitement par immunothérapie (monothérapie)	80,73 €	Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par immunothérapie
Bilan biologique – suivi sous traitement par ITK (monothérapie)	57,24 €	Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par ITK
Bilan biologique – suivi sous traitement par association d'immunothérapies	80,73 €	Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par association de deux immunothérapies
Bilan biologique – suivi sous traitement par association d'immunothérapie et ITK	86,13 €	Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par association d'immunothérapie et d'ITK
Scanner (thoracique + abdomino-pelvien)	371,18 €	Bilan d'imagerie régulier de suivi des patients quel que soit l'état de santé
IRM cérébrale	344,10 €	Bilan d'imagerie de surveillance en cas de récurrence métastatique

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase ; IRM : Imagerie par résonance magnétique

Coût des traitements focaux

Tableau 72 : Coût d'une ablation par radiofréquence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	GHM	Libellé	Effectifs 2021	Coût ENC 2019 (hors structure)	Coût ENC 2022	Coût moyen 2022
public	11C131	Intervention par voie transurétrale ou transcutanée pour des affections non lithiasiques, niveau 1	568	1 957,43 €	1 952,28 €	1 947,71 €
	11C132	Intervention par voie transurétrale ou transcutanée pour des affections non lithiasiques, niveau 2		3 535,89 €	3 526,59 €	
	11C13J	Intervention par voie transurétrale ou transcutanée pour des affections non lithiasiques, niveau 3	32	1 466,93 €	1 463,07 €	
privé	11C131	Intervention par voie transurétrale ou transcutanée pour des affections non lithiasiques, niveau 1		1 506,86 €	1 502,90 €	

GHM : Groupe homogène de malades ; ENC : Etude nationale de coûts

4.4.4. Coût des traitement chirurgicaux

Tableau 73 : Sites de récurrences des métastases à distance - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Site des récurrences métastatiques	Fréquence des récurrences (Abu-Ghanem et al.)
Poumon	43,4%
Ganglions rétropéritonéaux	13,5%
Glande surrénale	8,3%
Pancréas	3,3%

Tableau 74 : Coût d'une hospitalisation pour néphrectomie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	GHM	Libellé GHM	Effectifs 2021	Coût 2019 (hors structure) ENC	Coût 2022 ENC	Coût moyen 2022
Public	11C021	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 1	2908	7 089,53 €	7 070,89 €	8 299,07 €
	11C022	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 2	1910	9 022,47 €	8 998,75 €	
	11C023	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 3	782	13 447,62 €	13 412,27 €	
	11C024	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 4	197	25 067,54 €	25 001,64 €	
Privé	11C021	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 1	2548	5 711,18 €	5 696,17 €	
	11C022	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 2	1707	7 540,27 €	7 520,45 €	
	11C023	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 3	544	11 114,80 €	11 085,58 €	
	11C024	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 4	112	20 779,38 €	20 724,75 €	

GHM : Groupe homogène de malades ; ENC : Etude nationale de coûts

Tableau 75. Actes sélectionnés de résection de ganglions rétropéritonéaux

Acte	Libellé
FCFA010	Curage lymphonodal [ganglionnaire] lomboaortique, par laparotomie
FCFA022	Curage lymphonodal [ganglionnaire] lomboaortique avec curage iliaque unilatéral ou bilatéral, par laparotomie
FCFC004	Curage lymphonodal [ganglionnaire] lomboaortique avec curage iliaque unilatéral ou bilatéral, par coelioscopie ou par rétropéritonéoscopie
FCFC005	Curage lymphonodal [ganglionnaire] lomboaortique, par coelioscopie ou par rétropéritonéoscopie

Tableau 76 : Coût d'une exérèse de masse tumorale rétropéritonéale (ENC 2018) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	GHM	Libellé	Effectifs 2021(sans DP)	Coût ENC 2019 (hors structure)	Coût ENC 2022	Coût moyen 2022 sans transport
Public	11C021	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 1	3732	7 089,53 €	7 070,89 €	9 354,69 €
	11C022	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 2	3065	9 022,47 €	8 998,75 €	
	11C023	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 3	1931	13 447,62 €	13 412,27 €	
	11C024	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 4	1055	25 067,54 €	25 001,64 €	
	12C111	Interventions pelviennes majeures chez l'homme pour tumeurs malignes, niveau 1	5863	7 534,57 €	7 514,76 €	
	13C141	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 1	4219	6 348,86 €	6 332,17 €	
	13C142	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 2	2263	10 042,36 €	10 015,96 €	
	13C143	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 3	1058	16 511,52 €	16 468,11 €	
	13C144	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 4	356	25 843,69 €	25 775,75 €	
	07C091	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 1	1303	7 917,41 €	7 896,60 €	
	07C092	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 2	2667	11 252,40 €	11 222,82 €	
	07C093	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 3	2167	16 526,98 €	16 483,53 €	
	07C094	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 4	1392	29 833,03 €	29 754,61 €	

Privé	11C021	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 1	3401	5 711,18 €	5 696,17 €
	11C022	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 2	2845	7 540,27 €	7 520,45 €
	11C023	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 3	1540	11 114,80 €	11 085,58 €
	11C024	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 4	811	20 779,38 €	20 724,75 €
	12C111	Interventions pelviennes majeures chez l'homme pour tumeurs malignes, niveau 1	9669	5 576,46 €	5 561,80 €
	13C141	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 1	2142	4 052,03 €	4 041,38 €
	13C142	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 2	1032	6 351,05 €	6 334,36 €
	13C143	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 3	304	9 347,43 €	9 322,86 €
	13C144	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 4	92	16 846,75 €	16 802,46 €
	07C091	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 1	333	5 912,83 €	5 897,28 €
	07C092	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 2	656	8 195,08 €	8 173,54 €
	07C093	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 3	547	12 355,14 €	12 322,67 €
	07C094	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 4	318	20 692,28 €	20 637,88 €

Tableau 77 : Actes sélectionnés de résection de métastases pulmonaires - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Acte	Libellé
GFFA001	Pneumonectomie avec exérèse totale de la plèvre [Pleuropneumonectomie], par thoracotomie
GFFA004	Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose ou réimplantation de bronche, par thoracotomie
GFFA007	Pneumonectomie avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
GFFA008	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par thoracotomie
GFFA009	Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie
GFFA012	Pneumonectomie, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie
GFFA017	Exérèse partielle non anatomique unique du poumon, par thoracotomie
GFFA018	Bilobectomie pulmonaire, par thoracotomie
GFFA019	Exérèse de lobe pulmonaire restant [Totalisation de pneumonectomie], par thoracotomie
GFFA022	Lobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
GFFA023	Bilobectomie pulmonaire avec résection-anastomose ou réimplantation de bronche, par thoracotomie
GFFA024	Pneumonectomie, par thoracotomie
GFFA027	Lobectomie pulmonaire avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie
GFFA029	Segmentectomie pulmonaire unique ou multiple par thoracotomie
GFFA030	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie
GFFA033	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte, de vertèbre, de vaisseau subclavier, exérèse de nœud [ganglion] lymphatique cervical et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie
GFFA034	Bilobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
GFFC002	Exérèse partielle non anatomique du poumon, par thoracoscopie

Tableau 78 : Coût d'une exérèse des métastases (ENC 2018) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	GHM	Libellé	Effectifs 2021 (sans diagnostic principal)	Répartition	Coût 2019 ENC (hors structure)	Coût 2022 ENC	Coût moyen 2022 sans transport
Public	04C021	Interventions majeures sur le thorax, niveau 1	4903	30,4%	7 429,92 €	7 410,39 €	11 186,86 €
	04C022	Interventions majeures sur le thorax, niveau 2	7166	44,5%	9 854,39 €	9 828,49 €	
	04C023	Interventions majeures sur le thorax, niveau 3	2442	15,2%	14 825,60 €	14 786,63 €	
	04C024	Interventions majeures sur le thorax, niveau 4	1593	9,9%	34 553,52 €	34 462,68 €	
Privé	04C021	Interventions majeures sur le thorax, niveau 1	2470	32,5%	5 969,72 €	5 954,02 €	
	04C022	Interventions majeures sur le thorax, niveau 2	3553	46,7%	8 422,66 €	8 400,51 €	
	04C023	Interventions majeures sur le thorax, niveau 3	1101	14,5%	11 450,02 €	11 419,92 €	
	04C024	Interventions majeures sur le thorax, niveau 4	487	6,4%	21 406,27 €	21 350,00 €	

Tableau 91 : Synthèse des coûts chirurgicaux - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Site de récidence	Fréquence (Abu-Ghanem et al.)	Répartition	Coût de l'acte d'exérèse incluant les coûts de transport	Coût moyen d'une exérèse pour métastase incluant les coûts de transport
Poumon	43,4%	63,4%	11 308,77 €	10 637,42 €
Ganglions rétropéritonéaux	13,5%	19,7%	9 476,60 €	
Glande surrénale	8,3%	12,1%	9 476,60 €	
Pancréas	3,3%	4,8%	9 476,60 €	

4.4.5. Coût de prise en charge des EI

Tableau 79 : Coûts de prise en charge des EI - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

EI	Code CIM-10	Coût par EI (€ 2022)	Coût par EI + transport aller-retour (€ 2022)
Acidocétose diabétique	E141	3 757,17 €	3 879,08 €
Augmentation des transaminases (ALAT)	R740	1 293,20 €	1 415,11 €
Augmentation des transaminases (ASAT)	R740	1 293,20 €	1 415,11 €
Augmentation du taux d'amylase	R748	934,17 €	1 056,08 €
Augmentation du taux de Gamma GT	E728	934,17 €	1 056,08 €
Augmentation du taux de lipase	R748	934,17 €	1 056,08 €
Colite	A099	1 982,86 €	2 104,77 €
Diabète de type 1	E109	1 933,26 €	2 055,17 €
Diarrhée	A099	1 982,86 €	2 104,77 €
Fatigue	R53+2	1 275,22 €	1 397,13 €
Hépatite	K759	1 841,99 €	1 963,90 €
Hyperglycémie	R739	1 405,63 €	1 527,54 €
Hypertension	I10	1 850,78 €	1 972,69 €
Hypophysite	E274	1 803,64 €	1 925,55 €
Infarctus du myocarde	I21	5 640,25 €	5 762,16 €
Insuffisance rénale aigüe	N179	4 362,98 €	4 484,90 €
Insuffisance surrénalienne	E274	2 948,19 €	3 070,10 €
Méningite aseptique	G038	8 560,00 €	8 681,91 €
Pleuro-péricardite	I319	4 946,69 €	5 068,60 €
Pneumonie	J189	3 336,22 €	3 458,13 €
Rash	R21	1 293,31 €	1 415,22 €
Rash maculo papuleux	R21	1 293,31 €	1 415,22 €

Tableau 80 : Coût d'acquisition du Levothyrox® - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Molécule	Conditionnement le plus adapté	Coût du conditionnement (PPTTC)	Honoraire de dispensation	Coût total du conditionnement
Levothyroxine sodique	1 boîte de 90 cp - 100 µg / cp	5,19 €	6,84 €	12,03 €

PPTTC : Prix public toutes taxes comprises ; cp : comprimé

Tableau 81 : Prise en charge de l'hypothyroïdie chronique de grade 2 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Prix unitaire	Fréquence
Consultation médecin généraliste	34,73 €	1/an
Bilan biologique TSH	Déjà pris en compte dans les consultations de suivi	1/an
Traitement sous Levothyrox®	12,03€ / boîte de 90 comprimés – comprimés de 100 µg	1 comprimé par jour

4.4.6. Coût de fin de vie

Tableau 82 : Coût de fin de vie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	GHM	Libellé GHM	Efficacités 2021	Coût ENC 2019 (hors structure)	Coût moyen 2019	Coût moyen 2022	Coût moyen 2022 + transport
Public	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 385	7 774,19 €	6 949,09 €	6 930,83 €	6 991,78 €
	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 926	558,55 €			
Privé	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	20 573	6 922,26 €			
	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	1 520	395,94 €			

4.4.7. Synthèse de la mesure, de la valorisation et du calcul des coûts

Tableau 83 : Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts
- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Ressource	Fréquence/Consommation	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition du traitement adjuvant			
Pembrolizumab	- 220 mg toutes les 3 semaines - Durée de traitement appliquée	- Coût unitaire du conditionnement : 2 647,04 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Coût d'acquisition des traitements du CCR métastatique de 1ère ligne			
Pembrolizumab	- 200 mg toutes les 3 semaines	- Coût unitaire du conditionnement : 2 647,04 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Nivolumab	- En combinaison avec le cabozantinib : 240 mg toutes les 2 semaines - En combinaison avec l'ipilimumab : 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses puis 240 mg toutes les 2 semaines	- Coût unitaire du conditionnement : 2 481,18 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Ipilimumab	- 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	- Coût unitaire du conditionnement : 11 721,08 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Axitinib	- 5mg deux fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 3 232,35 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Cabozantinib	- 40 mg une fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 4 846,07 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Lenvatinib	- 20 mg une fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 1 708,32 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Pazopanib	- 800 mg une fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 2 553,68 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Sunitinib	- 50 mg une fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 3 757,63 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Coût d'acquisition des traitements du CCR métastatique de lignes ultérieures			
Nivolumab	- 240 mg toutes les 2 semaines	- Coût unitaire du conditionnement : 2 481,18 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Axitinib	- 5mg 2 fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 3 232,35 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Cabozantinib	- 60 mg une fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 4 846,07 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT

Pazopanib	- 800 mg une fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 2 553,68 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Sunitinib	- 50 mg une fois par jour	- Coût unitaire du conditionnement incluant l'honoraire de dispensation : 3 757,63 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Coût d'administration			
Coût d'administration par voie IV	- Traitement par pembrolizumab, nivolumab et ipilimumab	- Coût total incluant les coûts de transport : 511,85 €	Volume : ScanSanté (GHM 28Z07Z) Valorisation : ENC MCO 2019
Coût de transport			
Transport pour les postes suivants :	Inclus pour les postes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Administration du traitement adjuvant - Examens d'imagerie - Prise en charge chirurgicale des récidives - Prise en charge focale des récidives - Prise en charge des EI - Fin de vie 	- Dépense moyenne pour un aller-retour en 2022 : 121,91 €	Valorisation : Rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale
Coût de suivi			
Consultations			
Consultation médecin généraliste	- Suivi régulier en cas d'hypothyroïdie chronique de grade 2 liée au traitement par pembrolizumab	- Coût unitaire de la consultation : 34,73 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : Open DAMIR
Consultation oncologue	- Suivi régulier des patients sous traitement adjuvant par pembrolizumab - Suivi régulier des patients en cas de métastases à distance	- Coût unitaire de la consultation : 37,94 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : Open DAMIR
Consultation urologue	- Suivi régulier des patients sous surveillance active - Suivi régulier des patients en cas de récurrence locorégionale	- Coût unitaire de la consultation : 115,24 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : Open DAMIR
Consultation néphrologue	- Consultation pour la mise en place de mesures de néphroprotection	- Coût unitaire de la consultation : 39,20 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : Open DAMIR
Bilan biologique			
Bilan biologique « sans maladie » - patients sous surveillance active	- Bilan biologique régulier de suivi des patients sous surveillance active dans l'état « sans maladie »	- Coût total des examens biologiques : 25,38 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : Table Nationale de Biologie

Bilan biologique « sans maladie » - patients sous traitement adjuvant par pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique régulier de suivi des patients sous traitement adjuvant par pembrolizumab dans l'état « sans maladie » 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total des examens biologiques : 62,37 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Table Nationale de Biologie</p>
Bilan biologique – pré-thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique unique pré-thérapeutique pour l'instauration du traitement adjuvant par pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total des examens biologiques : 129,60 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Table Nationale de Biologie</p>
Bilan biologique – suivi post récurrence locorégionale	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique régulier de suivi des patients après une récurrence locorégionale 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total des examens biologiques : 25,38 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Table Nationale de Biologie</p>
Bilan biologique – suivi sous traitement par immunothérapie (monothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par immunothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total des examens biologiques : 80,73 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Table Nationale de Biologie</p>
Bilan biologique – suivi sous traitement par ITK (monothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par ITK 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total des examens biologiques : 57,24 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Table Nationale de Biologie</p>
Bilan biologique – suivi sous traitement par association d'immunothérapies	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par association de deux immunothérapies 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total des examens biologiques : 80,73 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Table Nationale de Biologie</p>
Bilan biologique – suivi sous traitement par association d'immunothérapie et ITK	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique régulier de suivi des patients suite à une récurrence métastatique en cas d'instauration d'un traitement par association d'immunothérapie et d'ITK 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total des examens biologiques : 86,13 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Table Nationale de Biologie</p>
Bilan d'imagerie			
Scanner (thoracique + abdomino-pelvien)	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan d'imagerie régulier de suivi des patients quel que soit l'état de santé 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût unitaire incluant un transport aller-retour : 371,18 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : CCAM</p>
IRM cérébrale	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan d'imagerie de surveillance en cas de récurrence métastatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût unitaire incluant un transport aller-retour : 344,10 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : CCAM</p>
Coût des traitements focaux			
Cryoablation	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement focal des récurrences locorégionales ou métastatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût unitaire de l'hospitalisation : 2 069,62 € 	<p>Volume : Avis d'experts</p> <p>Valorisation : Hypothèse</p>

Radiofréquences	<ul style="list-style-type: none"> Traitement focal des récidives locorégionales ou métastatiques 	<ul style="list-style-type: none"> Coût unitaire de l'hospitalisation : 2 069,62 € 	Volume : Avis d'experts Valorisation : ENC MCO 2019
Coût des traitements chirurgicaux			
Néphrectomie	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge chirurgicale d'une récidive locorégionale 	<ul style="list-style-type: none"> Coût unitaire de l'hospitalisation : 8 420,98 € 	Volume : Avis d'experts Valorisation : ENC MCO 2019
Exérèse de masse tumorale rétropéritonéale	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge chirurgicale d'une récidive locorégionale Prise en charge chirurgicale d'une récidive métastatique rétropéritonéale 	<ul style="list-style-type: none"> Coût unitaire de l'hospitalisation : 9 476,60 € 	Volume : Avis d'experts Valorisation : ENC MCO 2019
Exérèse des métastases pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge chirurgicale d'une récidive métastatique pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> Coût unitaire de l'hospitalisation : 10 637,42 € 	Volume : Avis d'experts Valorisation : ENC MCO 2019
Coût de prise en charge des EI			
Coût de prise en charge des EI de grade ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge des EI selon la fréquence présentée en section Erreur ! Source du renvoi introuvable. 	<ul style="list-style-type: none"> Coût moyen pondéré pour les EI de grade ≥3 : 	Volume : KEYNOTE-564 Valorisation : ENC MCO 2019
Coût de prise en charge de l'hypothyroïdie chronique de grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge de l'hypothyroïdie chronique de grade 2 par cycle selon la fréquence présentée en section Erreur ! Source du renvoi introuvable. 	<ul style="list-style-type: none"> Coût par cycle de la prise en charge : 	Volume : KEYNOTE-564 Valorisation : BdM_IT ; Open DAMIR ; TNB
Coût de fin de vie			
Coût moyen de fin de vie	<ul style="list-style-type: none"> Coût moyen de fin de vie appliqué au décès du patient 	<ul style="list-style-type: none"> Coût unitaire de la prise en charge de fin de vie : 6 991,78 € 	Volume : Données d'efficacité du modèle Valorisation : ENC MCO 2019

RCP : Résumé des caractéristiques produit ; BdM_IT : Base des médicaments et informations tarifaires ; CCR : Carcinome à cellules rénales ; IV : intraveineuse ; GHM : Groupe homogène de malades ; ENC MCO : Etude nationale de coûts médecine, chirurgie, obstétrique ; DAMIR : Dépenses d'assurance maladie inter-régimes ; ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase ; IRM : Imagerie par résonance magnétique

4.5. Validation

4.5.1. Validation interne

Tableau 84 : Validité interne sur la SSM - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

SSM	Pembrolizumab	Surveillance active
KEYNOTE-564 (gel de base 14/06/2021)		
12 mois	85,5 (82,0 ; 88,4)	76,0 (72,0 ; 79,5)
18 mois	82,1 (78,3 ; 85,3)	71,3 (67,0 ; 75,1)
24 mois	78,3 (74,3 ; 81,8)	67,3 (62,9 ; 71,3)
36 mois	74,1	64,2
SSM obtenue par la modélisation		
12 mois	87,0	77,4
18 mois	82,1	71,7
24 mois	78,2	67,5
36 mois	72,0	61,1

Tableau 85 : Validité interne sur la SG - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

SG	Pembrolizumab	Surveillance active
KEYNOTE-564 (gel de base 14/06/2021)		
12 mois	98,6 (97,0 ; 99,3)	98,0 (96,3 ; 98,9)
18 mois	97,8 (96,0 ; 98,8)	96,8 (94,8 ; 98,0)
24 mois	96,2 (94,1 ; 97,6)	93,8 (91,3 ; 95,6)
36 mois	94,8	89,1
SG obtenue par la modélisation		
12 mois	98,3	97,6
18 mois	96,8	95,5
24 mois	95,0	93,2
36 mois	91,1	88,3

4.5.2. Validation externe

Tableau 86 : Validation externe – SSM des essais cliniques vs SSM modélisée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

SSM / an	1	2	3	3,5	4	5	7
SSM modélisée	77,4%	67,5%	61,1%	58,5%	56,1%	52,0%	45,1%
S-TRAC	77,7%	67,3%	59,5%	57,1%	54,7%	51,3%	39,5%
ASSURE (patients à risque élevé de récurrence)	78,6%	63,6%	57,6%	54,3%	53,0%	50,6%	38,2%
PROTECT	74,3%	67,0%	61,9%	60,2%	58,7%	50,8%	—
ATLAS	76,7%	65,0%	60,2%	59,2%	54,3%	—	—

Tableau 87 : Validation externe – SG des essais cliniques vs SG modélisée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

SG / an	1	2	3	3,5	4	5	7
SG modélisée	97,6%	93,2%	88,3%	85,8%	83,3%	78,4%	69,0%
S-TRAC	98,7%	94,5%	90,9%	88,6%	85,8%	81,9%	72,2%
ASSURE (patients à risque élevé de récurrence)	97,4%	91,3%	86,9%	83,4%	82,6%	77,5%	67,7%
PROTECT	97,7%	93,2%	88,2%	86,2%	84,5%	81,6%	77,7%

Tableau 88 : Validation externe (bras surveillance active) – Survie sans maladie et survie globale via l'étude Marconi et al - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

SSM / an	1	2	3	4	5	7	10
SSM modélisée	77,4%	67,5%	61,1%	56,1%	52,0%	45,1%	37,1%
Marconi et al. SSM observée Cohorte KEYNOTE-564	81,6%	70,7%*	65,3%	58,3%*	54,3%	49,9%	44,0%
SG / an	1	2	3	4	5	7	10
SG modélisée	97,6%	93,2%	88,3%	83,3%	78,3%	69,0%	56,7%
Marconi et al. SG observée* Cohorte KEYNOTE-564	94,7%*	86,9%*	79,1%*	73,3%*	67,1%*	52,1%*	42,1%*

* Données obtenues par digitalisation

4.5.3. Validation croisée

Tableau 89 : Comparaison des hypothèses de modélisations des évaluations médico-économiques conduites en France, au Royaume-Uni et au Canada - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

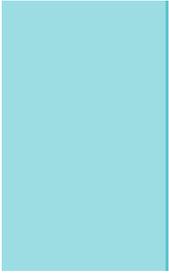
Hypothèses réalisées	France	Royaume-Uni	Canada
Horizon temporel	HT de 30 ans	HT vie entière (41,1 ans)	HT vie entière (41,6 ans)
Taux d'actualisation	2,5% (coûts et résultats de santé)	3,5% (coûts et résultats de santé)	1.5% (coûts et résultats de santé)
Durée maximale de traitement par pembrolizumab	1 an (17 cycles)	1 an (17 cycles)	1 an (17 cycles)
Maintien de l'effet traitement	AR : Diminution de l'effet traitement graduelle après la période d'observation de l'essai KEYNOTE-564 montrant un effet traitement de pembrolizumab maintenu à 47,5 mois (≈4 ans) (AS présentées ci-dessus)	Maintien de l'effet traitement en AR et diminution de l'effet de traitement testé en AS après 4, 7 ou 10 ans	En AR, hypothèse selon laquelle l'effet du traitement par pembrolizumab commencerait à diminuer après 2 ans et serait limité dans le temps aux 4 premières années. AS : début de la diminution de l'effet traitement à 1 an jusqu'à 3 ans / début de la diminution de l'effet traitement à 7 ans jusqu'à 10 ans
Intensité de dose relative (IDR)	AR : Application d'une IDR pour pembrolizumab en traitement adjuvant AS : application d'une IDR pour tous les traitements (adjuvants et ultérieurs)	Application d'une IDR en AR (thérapies adjuvantes et subséquentes) et suppression de l'IDR uniquement pour pembrolizumab en AS	L'analyse du CADTH n'applique aucune IDR avec aucune thérapie.

Retraitement par immunothérapie	Hypothèse de retraitement par IO considérée en AR 24 mois après le début du traitement, en considérant une durée de traitement théorique de 12 mois (AS : pas de retraitement possible par IO)	Hypothèse de retraitement par IO non considérée en AR (testé en AS si transition à l'état de métastases à distance au moins 36 mois après le début du traitement adjuvant)	Hypothèse de retraitement par IO considérée en AR : Si transition dans l'état MAD avant 18 mois après début du traitement adjuvant : inéligibilité aux IO
--	--	--	---

AR : analyse de référence ; AS : analyse de sensibilité

Tableau 90 : Hypothèses d'extrapolations réalisées pour chaque probabilité de transition du modèle en France, au Royaume-Uni et au Canada - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Transition	France		Royaume-Uni		Canada	
	Source	Distribution de survie sélectionnée	Source	Distribution de survie sélectionnée	Source	Distribution de survie sélectionnée
SSM à RLR	Données individuelles de l'essai KEYNOTE-564 (Survie Sans Maladie)	Exponentielle	Données individuelles de l'essai KEYNOTE-564 (SSM)	Exponentielle	KEYNOTE-564	Exponentielle
SSM à MAD		Gamma Généralisée		Gompertz	KEYNOTE-564	Gamma généralisée
SSM à Décès		Exponentielle (mortalité population générale France)		Mortalité population générale UK	Tables de mortalité canadiennes	NA
RLR à MAD	Brassier et al. (14)	Exponentielle	Données individuelles de la base SEER-Medicare	Exponentielle	Données individuelles de la base de données SEER-Medicare	Exponentielle
LR à Décès	Hypothèse d'équivalence à la probabilité SSM à décès observée dans le bras placebo de l'essai KEYNOTE-564	Exponentielle	Hypothèse d'équivalence à la probabilité SSM à décès observée dans le bras placebo de l'essai KEYNOTE-564	Exponentielle	Hypothèse d'équivalence à la probabilité SSM à Décès du bras placebo de l'essai KEYNOTE-564	Exponentielle
MD à Décès	MAR sur les traitements métastatiques (méthode des polynômes fractionnaires) et parts de marché	Exponentielle	Pour sunitinib : SG et SSP médianes observées dans le bras sunitinib de KEYNOTE-426 Autres traitements aRCC	Exponentielle	Méta analyse en réseau sur les traitements métastatiques	Exponentielle



1L : méta-analyse en réseau conduite sur les essais cliniques des traitements en 1L métastatique (HR constants)

4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.6.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 91 : Résultats de l'analyse coût-utilité (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			coûts (€)	QALY	
Surveillance active	172 598,71 €	9,17	-	-	-
Pembrolizumab	200 937,75 €	10,14	+28 339,03 €	0,97	29 342,38 €

QALY : Année de vie pondérée par la quality de vie ; RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Tableau 92 : Résultats de l'analyse coût-efficacité (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Stratégies	Coût total (€)	AV	Δ		RDCR (€/AVG)
			coûts (€)	AVG	
Surveillance active	172 598,71 €	11,14	-	-	-
Pembrolizumab	200 937,75 €	12,36	+28 339,03 €	1,21	23 354,58 €

AV : Années de vie ; AVG : Années de vie gagnées ; RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

4.6.1.2. Résultats sur les coûts

Tableau 93 : Résultats sur les coûts totaux et désagrégés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Pembrolizumab	Surveillance active	Différence
Coût du traitement adjuvant	██████████	██████	██████████
Coût d'acquisition	██████████	██████	██████████
Coût d'administration	██████████	██████	██████████
Coûts des traitements métastatiques	100 067,07 €	149 032,77 €	-48 965,70 €
Coût d'acquisition des traitements métastatiques	95 534,54 €	142 198,26 €	-46 663,72 €
Coût d'administration des traitements métastatiques	4 532,53 €	6 834,51 €	-2 301,98 €
Coût de prise en charge des EI	423,33 €	0,00 €	+423,33 €
Coûts de suivi	19 473,98	19 643,08	-169,10 €
Survie sans maladie	8 599,64 €	6 311,17 €	+2 288,47 €
LR	1 643,81 €	2 217,87 €	-574,06 €
MD	9 230,53 €	11 114,04 €	-1 883,51 €
Fin de vie	3 344,20 €	3 922,86 €	-578,65 €
Total	200 937,75 €	172 598,71 €	+28 339,03 €

4.6.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 94 : Taux de SSM et de SG modélisés sur l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Horizon temporel	SSM Modélisée – Bras Pembrolizumab	SSM Modélisée – Bras surveillance active	SG Modélisée – Bras pembrolizumab	SG Modélisée – Bras surveillance active
1	87,0%	77,4%	98,3%	97,6%
2	78,2%	67,5%	95,0%	93,2%
3	72,0%	61,1%	91,1%	88,3%
4	67,2%	56,1%	86,9%	83,3%
5	63,1%	52,0%	82,8%	78,4%
7	56,1%	45,1%	74,7%	69,0%
10	47,7%	37,1%	63,8%	56,8%
12	42,8%	32,6%	57,3%	49,7%
15	36,3%	26,9%	48,6%	40,6%
20	26,5%	19,1%	36,0%	28,5%
25	17,8%	12,6%	24,8%	18,9%
30	9,9%	7,1%	14,8%	11,1%

Figure 12 : Traces de Markov pour l'analyse de référence – bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

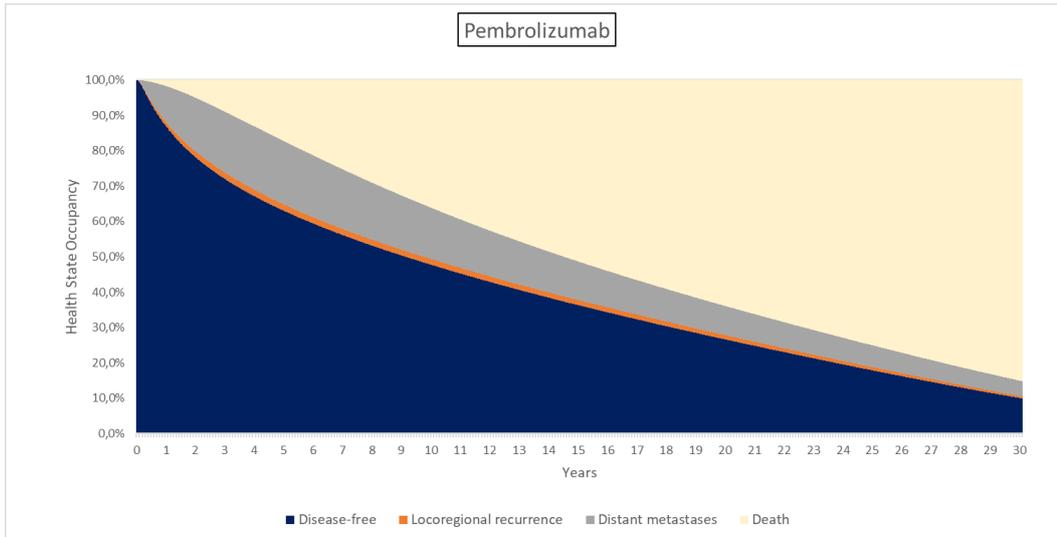
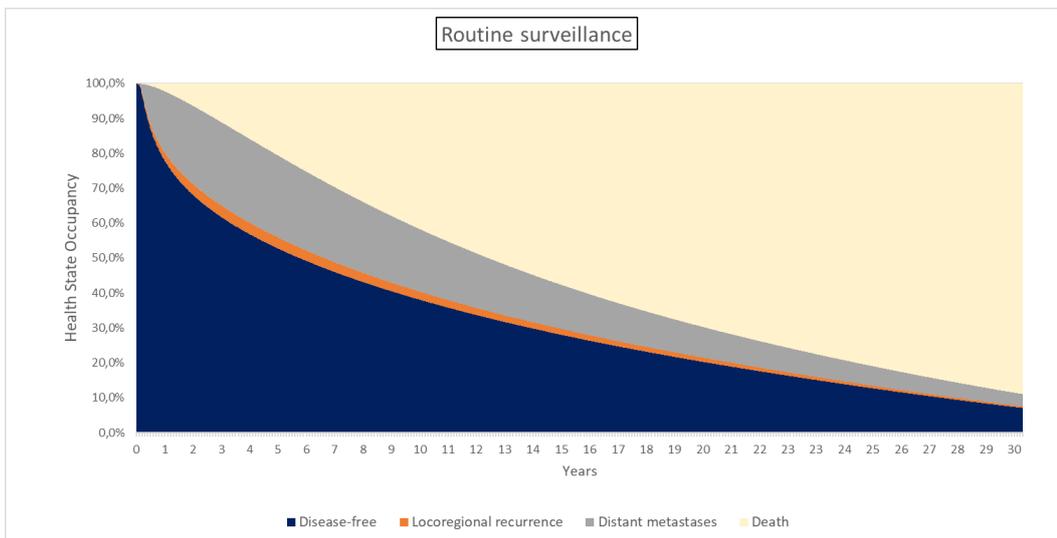


Figure 13 : Traces de Markov pour l'analyse de référence – surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.6.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants, aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation

Tableau 95 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix structurants, aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Résultat de l'analyse	
				RDCR	Δ RDCR (par rapport à l'analyse de référence)
1a	Horizon temporel	Vie entière (durée de simulation de 30 ans)	10 ans	101 748 €	+246,76%
1b			20 ans	41 190 €	+40,38%
2a	Taux d'actualisation	2,5% / an	0% / an	20 591 €	-29,83%
2b			4,5% / an	38 902 €	+32,58%
3	Caractéristiques de la population	Age et sexe : population ITT KN-564 Poids : CM-214	Age, sexe et poids : population FR KEYNOTE-564	29 624	+1,0%
4a	Source des données d'utilité	EQ-5D-5L mappées vers EQ-5D-3L pour les états « SSM » et « RLR » (KN-564) EQ-5D-3L pour l'état « MAD » (KN-426)	EQ-5D-5L pour tous les états (KN-564)	26 424	-9,9%
4b			EQ-5D-5L mappées vers EQ-5D-3L pour tous les états (KN-564)	30 021	+2,3%
5a	Perte d'effet traitement	Perte d'effet traitement dégressive à partir de 47,5 mois	Perte d'effet traitement à 47,5 mois	67 940	+131,5%
5b			Perte d'effet traitement à 1 an	145 446	+395,7%
5c			Pas de perte d'effet traitement	19 300	-34,2%
6	Désutilité liée à l'âge	Incluse	Exclue	27 927	-4,8%
7	Désutilité liée aux événements indésirables	Désutilité issue de KEYNOTE-564	Désutilités spécifiques à chaque EI (littérature)	29 422	+0,3%
8	Hypothèse de retraitement par immunothérapie	Retraitement par immunothérapie en cas de récurrence ≥24 mois après l'initiation du traitement adjuvant.	Pas de retraitement par immunothérapie pour les patients sous pembrolizumab en adjuvant	Dominant	-
9	Durée du traitement adjuvant	KM et règle d'arrêt de traitement à 1 an	KM sans règle d'arrêt de traitement à 1 an	30 615	+4,3%

10a	Evénements indésirables	EI liés au traitement pour KEYTRUDA Pas d'EI pour la surveillance	EI toutes causes dans les deux bras	29 396	+0,2%
10b			Exclusion des EI	28 735	-2,1%
11	Intensité de dose du traitement adjuvant	98.9%	100%	30 157	+2,8%
12	Posologie du traitement adjuvant	200 mg Q3W	70% 200 mg Q3W 30% 400 mg Q6W	29 629	+1,0%
13	Traitements métastatiques de 2L+	Inclus	Exclus	32 041	+9,2%
14a	Probabilité de transition de l'état "RLR" vers l'état "MAD"	Brassier et al. (14) (délai médian : 12,2 mois)	Brassier et al. (délai médian : 11,4 mois)	29 067	-0,9%
14b			SEER	37 123	+26,5%
14c	Probabilité de transition de l'état "RLR" vers l'état "Décès"	Hypothèse d'équivalence avec la probabilité de transition de l'état "SSM" vers l'état "Décès"	SEER	30 167	+2,8%
14d	Probabilités de transition de l'état "RLR" vers les 2 états	Brassier et al. (14) Hypothèse d'équivalence	SEER	37 018	+26,2%
15	Probabilité de transition de l'état "MAD" vers l'état "Décès"	MAR basée sur la méthode des PF	MAR utilisant des HR fixes	33 875	+15,4%
16a	Probabilité de transition de l'état "SSM" vers l'état "MAD"	Extrapolation indépendante par une distribution gamma généralisée dans les deux bras	Extrapolation par une gompertz dans les deux bras	23 722	-19,2%
16b	Probabilité de transition de l'état "SSM" vers l'état "RLR"	Extrapolation indépendante par une distribution exponentielle dans les deux bras	KEYTRUDA : extrapolation par une gamma généralisée Surveillance : extrapolation par une log-normale	31 152	+6,2%
16c	Probabilités de transition de l'état "SSM" vers "RLR" et "MAD"	- Extrapolation indépendante par une distribution exponentielle dans les deux bras -Extrapolation indépendante par une distribution gamma généralisée dans les deux bras	- Extrapolation indépendante par une distribution gamma généralisée dans les deux bras -Extrapolation indépendante par une distribution	53 192	+81,3%

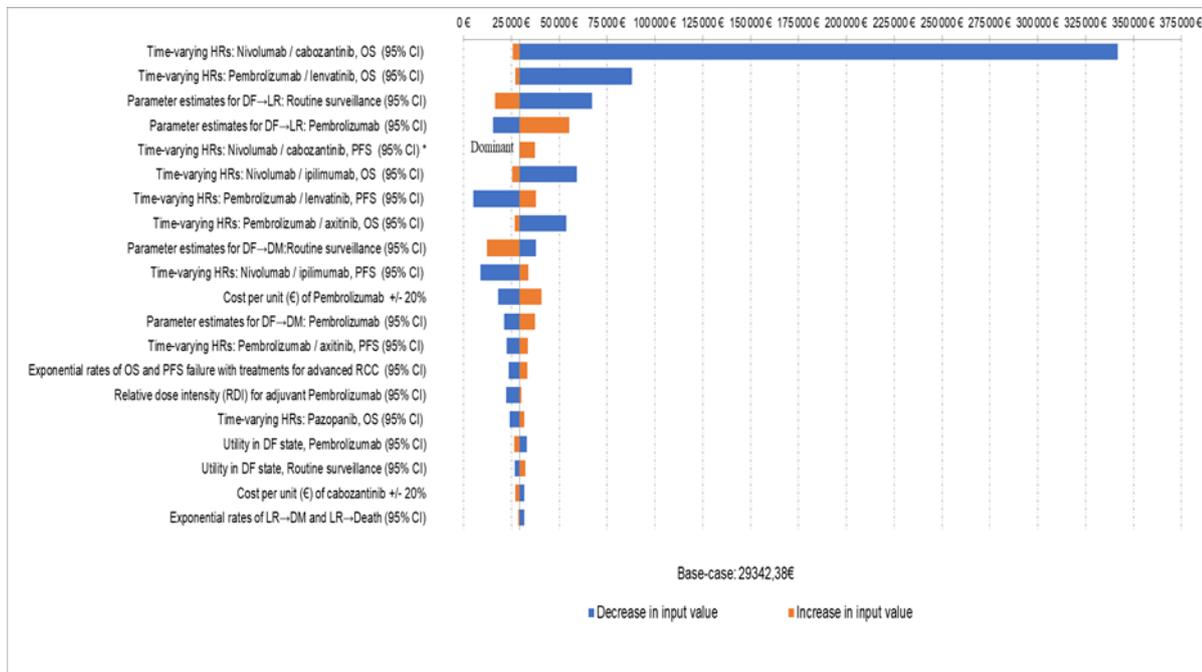
			gompertz dans les deux bras		
18	Intensité de dose des traitements métastatiques	Non	Oui	33 683	+14,8%
19	SSM	Évaluée par l'investigateur	Évaluée par le CRI	27 512	-6,2%

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat ; QALY : Année de vie pondérée par la qualité de vie ; NA : Non applicable car la stratégie est dominante dans l'analyse de référence ; ITT : Intention de traiter ; SSM : Survie sans maladie ; LR : Récidive locorégionale ; MD : Métastases à distance ; MAR ; Méta-analyse en réseau ; EI : Événement indésirable ; BN : Bénéfice monétaire net

4.6.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Figure 14 : Diagramme en tornade de l'ASD sur le RDCR- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



Analyse probabiliste

Tableau 96 : Données entrées dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Paramètres	Valeurs – AR	Valeurs Min	RDCR (€/QALY)	%	Valeurs Max	RDCR (€/QALY)	%
SSM→LR : Pembrolizumab (paramètre exponentiel)	0,00035	0,00019	15 247,05 €	-48,0%	0,00051	55 130,81 €	87,9%
SSM →LR : Routine surveillance (paramètre exponentiel)	0,00073	0,00049	66 992,11 €	128,3%	0,00097	16 377,82 €	- 44,2%
SSM →MD : Pembrolizumab (paramètres gamma gén)	5,65	4,55	21 161,93 €	-27,9%	6,76	37 205,82 €	26,8%
	2,81	2,68			2,94		
	-1,65	-2,85			-0,45		
SSM → MD : Routine surveillance (paramètres gamma gén)	3,38	2,84	37 788,61 €	28,8%	3,92	12 196,96 €	- 58,4%
	1,81	1,52			2,1		
	-4,15	-5,76			-2,54		
SSM → Décès : Pembrolizumab (paramètre exponentiel)	0,00012	0,00002	29 348,77 €	0,0%	0,00021	31 991,97 €	9,0%
SSM → Décès : Routine surveillance (paramètre exponentiel)	0,00006	-0,00001	29 336,36 €	0,0%	0,00013	29 348,39 €	0,0%
Probabilités de transitions - LR→ MD and LR→ Décès	0,01307	0,00794	31 856,01 €	8,6%	0,01819	28 516,25 €	-2,8%
	0,00006	-0,00001			0,00013		
Paramètre exponentiel pour la SG et la SSP – Sunitinib	0,004	0,0035	23 566,45 €	-19,7%	0,0045	33 209,98 €	13,2%
	0,0144	0,0118			0,0169		
d0 et d1 des PF- Pembrolizumab / axitinib, SSP	-0,4	-0,7	22 429,35 €	-23,6%	-0,11	33 549,91 €	14,3%
	0,01	-0,11			0,14		
d0 et d1 des PF- Pazopanib, SSP	-0,19	-0,56	31 579,67 €	7,6%	0,19	28 512,14 €	-2,8%
	0,14	-0,05			0,34		
d0 et d1 des PF- Nivolumab / ipilimumab, SSP	0,57	0,2	8 711,37 €	-70,3%	0,95	33 973,90 €	15,8%
	-0,35	-0,52			-0,18		
d0 et d1 des PF- Pembrolizumab / lenvatinib, SSP	-1,12	-1,7	5 141,54 €	-82,5%	-0,54	37 810,18 €	28,9%
	0,1	-0,16			0,35		
d0 et d1 des PF- Nivolumab / cabozantinib, SSP	-1,04	-1,7	Dominant	-	-0,37	37 253,21 €	-
	0,2	-0,14			0,55		
d0 et d1 des PF- Pembrolizumab / axitinib, SG	-1,09	-1,79	53 748,46 €	83,2%	-0,39	26 617,57 €	-9,3%
	0,31	0,07			0,55		

d0 et d1 des PF- Pazopanib, SG	-0,31	-0,81	24 046,40 €	-18,0%	0,2	31 661,61 €	7,9%
	0,1	-0,08			0,28		
d0 et d1 des PF- Nivolumab / ipilimumab, SG	-0,05	-0,59	59 269,25 €	102,0%	0,48	25 354,15 €	- 13,6%
	-0,1	-0,28			0,08		
d0 et d1 des PF- Pembrolizumab / lenvatinib, SG	-2,01	-3,09	88 007,20 €	199,9%	-0,92	26 859,05 €	-8,5%
	0,66	0,25			1,06		
d0 et d1 des PF- Nivolumab / cabozantinib, SG	-1	-1,87	341 657,22 €	1064,4%	-0,13	25 596,54 €	- 12,8%
	0,23	-0,17			0,63		
Coût d'administration	511,85	409,48	28 387,51 €	-3,3%	614,21	30 297,24 €	3,3%
Intensité de dose – pembrolizumab adjuvant	98,9	98,50%	22 166,97 €	-24,5%	99,30%	30 156,75 €	2,8%
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état SSM, année 1	35,08	28,06	29 113,94 €	-0,8%	41,6	29 570,82 €	0,8%
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état SSM, années 1-5	19,62	15,69	29 228,06 €	-0,4%	23,33	29 456,69 €	0,4%
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état SSM, années 5+	9,81	7,85	29 224,65 €	-0,4%	11,66	29 460,10 €	0,4%
Coûts des prises en charge focales et chirurgicales à l'entrée de l'état LR	4 779,77	3 823,82	29 417,12 €	0,3%	5 735,73	29 267,63 €	-0,3%
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état LR	39,23	31,39	29 386,51 €	0,2%	47,08	29 298,24 €	-0,2%
Coûts des prises en charge focales et chirurgicales à l'entrée de l'état MD	3 162,30	2 529,84	29 402,84 €	0,2%	3 794,76	29 281,91 €	-0,2%
Coût de suivi dans l'état MD (pré-progression)	57,74	46,19	29 540,41 €	0,7%	69,29	29 144,34 €	-0,7%
Coût de suivi dans l'état MD (post-progression)	57,74	46,19	29 473,91 €	0,4%	69,29	29 210,84 €	-0,4%
Coût de fin de vie	6 991,78	5 593,43	29 462,20 €	0,4%	8 390,14	29 222,55 €	-0,4%
Coûts de prise en charge des EI	-	-	29 254,71 €	-0,3%	-	29 430,04 €	0,3%
Coût unitaire (€) du pembrolizumab	2 647,04	2 117,63	18 034,18 €	-38,5%	3 176,45	40 650,57 €	38,5%
Coût unitaire (€) du sunitinib	134,02	107,22	28 670,36 €	-2,3%	160,82	30 014,39 €	2,3%

Coût unitaire (€) du axitinib	57,63	46,1	30 740,58 €	4,8%	69,16	27 944,18 €	-4,8%
Coût unitaire (€) du pazopanib	42,48	33,98	29 265,03 €	-0,3%	50,97	29 419,72 €	0,3%
Coût unitaire (€) du ca-bozantinib	161,37	129,09	31 711,11 €	8,1%	193,64	26 973,65 €	-8,1%
Coût unitaire (€) du nivolumab	2 481,18	1 984,94	30 721,22 €	4,7%	2 977,42	27 963,53 €	-4,7%
Coût unitaire (€) du ipilimumab	11 721,08	9 376,86	29 556,15 €	0,7%	14 065,30	29 128,60 €	-0,7%
Coût unitaire (€) du lenvatinib	56,77	45,42	30 950,20 €	5,5%	68,13	27 734,55 €	-5,5%
Utilité SSM, surveillance active	0,88	0,86	26 838,90 €	-8,5%	0,89	32 360,94 €	10,3%
Utilité SSM, pembrolizumab	0,87	0,86	32 964,61 €	12,3%	0,88	26 437,37 €	-9,9%
Utilité LR, surveillance active	0,86	0,82	28 786,37 €	-1,9%	0,91	29 920,29 €	2,0%
Utilité LR, pembrolizumab	0,86	0,81	29 764,45 €	1,4%	0,9	28 932,11 €	-1,4%
Utilité MD (pré-progression), surveillance active	0,78	0,77	28 781,46 €	-1,9%	0,8	29 925,59 €	2,0%
Utilité MD (pré-progression), pembrolizumab	0,78	0,76	29 768,17 €	1,5%	0,79	28 928,59 €	-1,4%
Utilité MD (post-progression), surveillance active	0,75	0,74	28 517,54 €	-2,8%	0,77	30 216,35 €	3,0%
Utilité MD (post-progression), pembrolizumab	0,75	0,73	30 107,19 €	2,6%	0,76	28 615,46 €	-2,5%
Désutilités liées aux EI	-	-	29 307,90 €	-0,1%	-	29 376,93 €	0,1%
Age	58,4	57,73	29 342,38 €	0,0%	59,07	29 845,36 €	1,7%
Poids	79	78,34	29 356,12 €	0,0%	79,66	29 328,63 €	0,0%
% Femmes	29%	26%	29 445,98 €	0,4%	32%	29 236,50 €	-0,4%

AR : Analyse de Référence ; CI : Intervalle de confiance ; SSM : Survie sans maladie ; LR : Récidive locorégionale ; MD : Métastases à distance ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; IV : Intra-veineuse ; EI : Evénements indésirables ; PF : Polynômes Fractionnaires

Tableau 97 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Coûts totaux	Total QALY	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)
Résultats déterministes					
Surveillance active	172 598,71 €	9,17	-	-	-
Pembrolizumab	200 937,75 €	10,14	+28 339,03 €	0,97	29 342,38 €
Résultats probabilistes (analyses multivariées)					
Surveillance active	177 544,87 €	9,33	-	-	-
Pembrolizumab	203 092,75 €	10,22	+25 547,89 €	0,90	28 539,84 €

QALY : Année de vie pondérée par la qualité de vie ; RDCR : Ratio différentiel coût résultat

Figure 15 : Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficacité de KEYTRUDA versus surveillance active- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

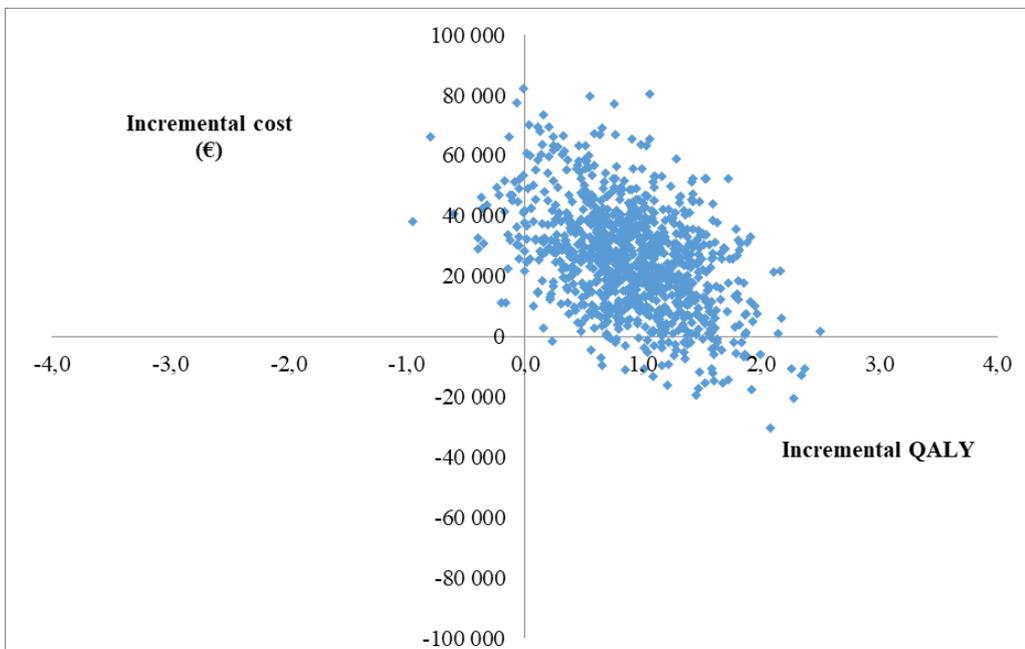


Figure 16 : Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficacité de KEYTRUDA versus surveillance active- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

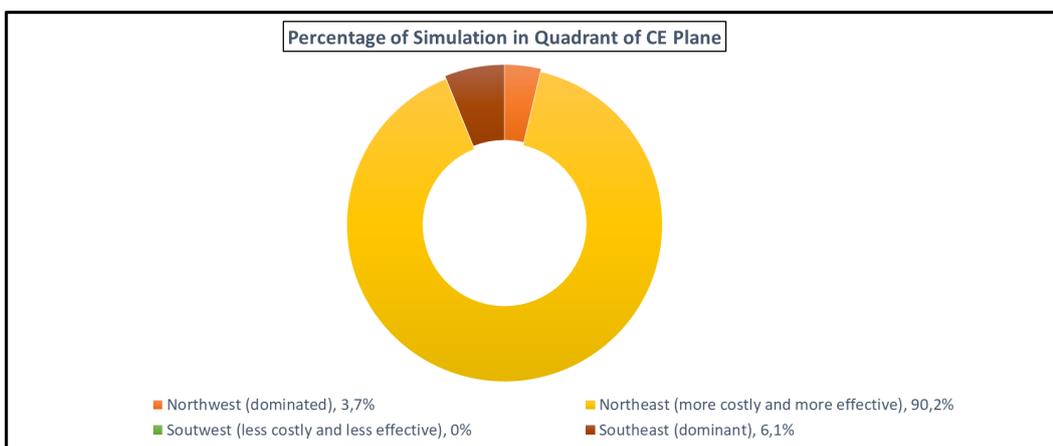


Figure 17 : Courbe d'acceptabilité multi-options- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

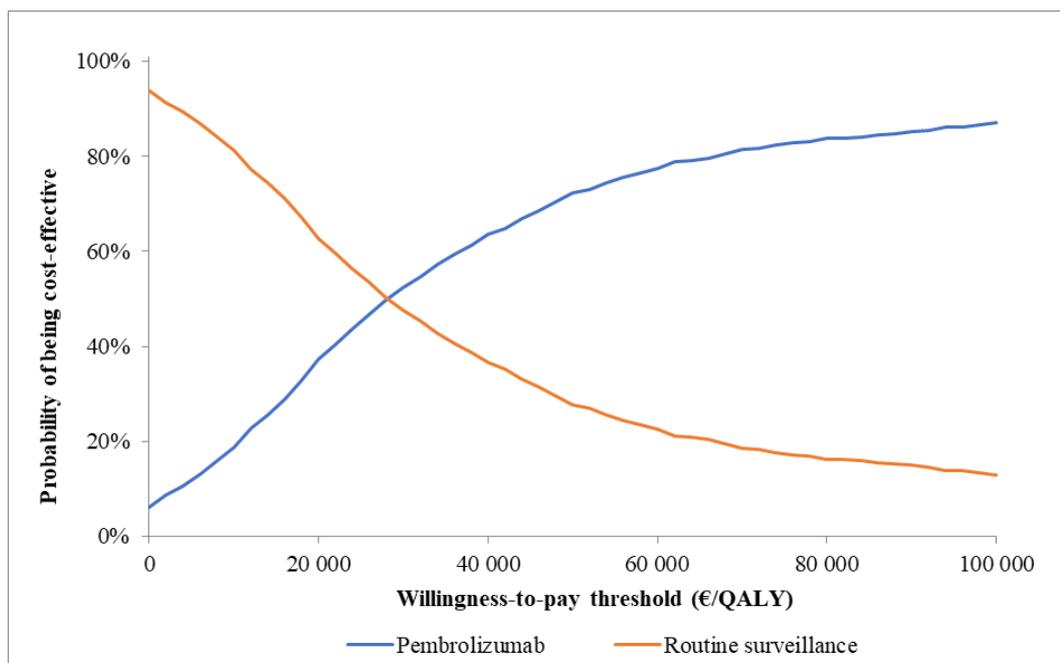
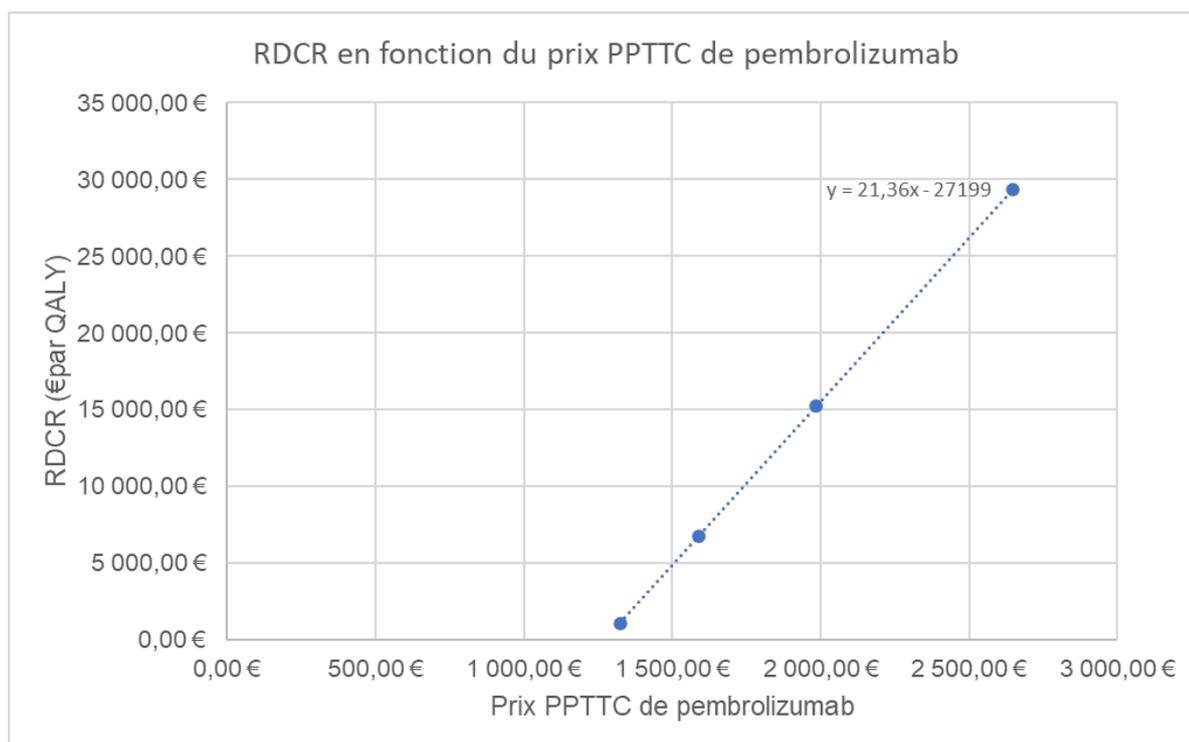


Tableau 98 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée au prix du pembrolizumab- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	RDCR	% de variation par rapport à l'analyse de référence
21	Prix du pembrolizumab	2 647,04 €	-25% (1 985,28 €)	15 207,13 €	-48,17%
22			-40% (1 588,22 €)	6 725,99 €	-77,08%
23			-50% (1 323,52 €)	1 071,89 €	-96,35%

Figure 18 : Evolution du RDCR en fonction du prix de pembrolizumab- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



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

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

5.1.1. Estimation de la population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette extension d'indication est représentée par l'ensemble des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

L'estimation de la population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication s'est déroulée en trois étapes : L'estimation de la population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication s'est déroulée en trois étapes :

1. L'estimation du nombre de séjours comportant au moins un acte CCAM de néphrectomie pour une affection tumorale, effectués en France en 2019 ;
2. L'estimation de la proportion de patients atteints d'un CCR présentant un risque accru de récurrence post-néphrectomie éligibles à un traitement adjuvant par KEYTRUDA.
3. L'estimation de la proportion de patients atteints d'un CCR à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires éligibles à un traitement adjuvant par KEYTRUDA.

Estimation du nombre de séjours comportant au moins un acte de néphrectomie

Selon les algorithmes du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (43), les séjours comportant un acte de néphrectomie peuvent être classés selon les deux GHM suivants :

- 11C02 : Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale ;
- 11C03 : Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection non tumorale.

Pour la présente indication, seuls les séjours comportant une néphrectomie pour une affection tumorale, sont des séjours d'intérêt, soit les séjours classés dans le Groupe Homogène de Malades (GHM) 11C02.

Selon les données de Scan Santé, 18 391 séjours ont été classés dans le GHM 11C02 « Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale » en 2019¹.

Le GHM 11C02 n'étant pas spécifique aux interventions sur le rein (i.e. il comprend les interventions sur les uretères et les chirurgies majeures de la vessie), une sélection des actes CCAM de néphrectomie au sein de ce GHM a été réalisée afin d'extraire les actes pertinents pour l'indication. Cette sélection a été effectuée sur la base d'une revue médicale d'experts et a permis d'exclure les actes de néphrectomie non réalisés pour un carcinome rénal. Ainsi, parmi les 18 391 séjours classés dans le GHM 11C02, 10 633 comportaient au moins un des actes CCAM spécifiques à un carcinome rénal.

¹ Les séjours ayant eu lieu en 2020 et 2021 n'ont pas été utilisés pour l'estimation de la population cible du fait du contexte sanitaire et de potentielles reprogrammations de néphrectomies.

Tableau 99 : Actes CCAM pour néphrectomie classés dans le GHM 11C02 (avis d'experts) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Code	Libellé	Effectif
J AFC005	Néphrectomie part. Coelio	3 948
J AFC019	Néphrectomie élarg. Coelio/rétropéritonéo.	1 798
J AFA008	Néphrectomie part. +péd. Vasc. Lombo/ab. Lomb. Post.	1 139
J AFA009	Néphrectomie élarg. Laparo/ab. Lomboabdo.	803
J AFC006	Néphrectomie tot. Unilat. Coelio	751
J AFC010	Néphrectomie élarg. +surrénalectomie coelio/rétropéritonéo.	706
J AFA019	Néphrectomie part. +péd. Vasc. Laparo	644
J AFA029	Néphrectomie élarg. +surrénalectomie laparo/ab. Lomboabdo.	554
J AFA005	Néphrectomie élarg. Résec vci ab. Direct	164
J AFA023	Néphrectomie tot. Unilat. Laparo	126
Total		10 633

Source : Scansanté

Afin de valider la sélection des actes CCAM pertinents pour notre indication, une mise en perspective avec la proportion de néphrectomies liées au CCR connue par les experts a été réalisée :

- Selon les experts interrogés, environ 80% des néphrectomies réalisées sur le rein – quelle que soit l'indication (pour une affection tumorale-GHM 11C02 ; ou une affection non tumorale-GHM 11C03) – sont liées au CCR ;
- Selon les données de Scan Santé, 12 653 séjours comportaient au moins un acte CCAM de néphrectomie spécifique au rein, en 2019.

La proportion de néphrectomies pour une indication tumorale représentait alors : $10\,633/12\,653 = 84\%$ du nombre de séjour total en 2019, ce qui renforce la confiance dans l'estimation du nombre de néphrectomie pour notre indication.

Estimation de la proportion de patients atteints d'un CCR présentant un risque accru de récurrence post-néphrectomie

Les patients atteints d'un CCR présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence sont définis par les critères cliniques suivants :

- Risque intermédiaire-élevé
 - pT2, Grade 4 ou sarcomatoïde, N0, M0
 - pT3, tout Grade., N0, M0
- Risque élevé
 - pT4, tout grade. N0, M0
 - pT tout stade, tout grade., N+, M0
- M1 NED

L'étude de Marconi et al. (22) sur la base RECUR peut être utilisée pour documenter cette proportion. La base RECUR est une base de données européenne multicentrique (15 centres dans 10 pays) qui recense les caractéristiques des patients et la survie des personnes traitées pour un CCR non métastatique ayant subi une chirurgie entre 2006 et 2011.

L'étude de Marconi et al. 2021 avait pour objectif d'évaluer la prévalence, la SSM et la SG du CCR, en incluant les patients selon les critères d'inclusion des essais cliniques en cours (PROSPER, RAMPART, CHECKMATE-914 et KEYNOTE-564).

Sur les 3 024 patients éligibles à l'étude, 609 patients ont été identifiés comme éligibles à l'inclusion dans l'essai KEYNOTE-564, ce qui représente 20,14% des patients de la base RECUR.

En appliquant ce taux au nombre de néphrectomies pour une indication tumorale retrouvé en 2019, il est possible d'estimer la population de patients atteints d'un CCR présentant un risque accru de récurrence post-néphrectomie à 2 141 patients par an.

Estimation de la proportion de patients atteints d'un CCR à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

À la suite de l'échange technique et en vue de l'alignement avec la population cible citée dans l'avis de la Commission de la Transparence (CT) publié le 18 janvier 2023 dans cette indication, la proportion de patients atteints d'un CCR à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires a été estimée. Dans la mesure où on estime qu'au sein des CCR, le carcinome à cellules claires est prédominant à 80 % (1), il est possible d'estimer la population cible à environ 1700 patients par an.

Au total, la population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques, est estimée à environ 1 700 patients par an.

Projection de la population

Conformément au guide de la HAS (31), l'évolution de la population cible sur l'horizon temporel a été considérée dans l'analyse. A la suite de l'échange technique et de la reformulation de la population d'analyse, la projection des données d'incidence de l'année 1 à 5 a été mise à jour dans le rapport d'impact budgétaire. Les données d'incidence de la néphrectomie ont été projetées jusqu'en 2023 (année 1 de l'impact budgétaire) et sur tout l'horizon temporel considéré à partir des données de Scan-Santé de 2014 à 2019 (44). Ainsi, en appliquant une méthode de régression linéaire simple, la projection du nombre de néphrectomies a été estimée à 11 974 en année 1, 12 247 en année 2, 12 527 en année 3, 12 814 en année 4 et 13 106 en année 5.

Tableau 100 : Projection des données d'incidence de néphrectomie en France - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Année	Nombre de cas
Année 1	11 974
Année 2	12 247
Année 3	12 527
Année 4	12 814
Année 5	13 106

D'après la projection du nombre de cas de néphrectomie et le calcul de la population cible détaillé dans la section précédente, le nombre de patients éligibles à un traitement adjuvant du carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires présentant un risque accru de récurrence après une néphrectomie ou résection des lésions métastatiques est présenté dans le Tableau 101.

Afin de simuler un impact budgétaire qui soit cohérent avec l'entrée progressive des patients au cours de l'année calendaire pour chacune des cohortes incidentes définies en année 1, 2, 3, 4 et 5, le nombre de patients qui entrent dans le modèle pour chaque année calendaire est défini par trimestre (Tableau 101). Les cohortes incidentes se répartissent de manière linéaire au cours de chaque trimestre.

Tableau 101 : Population cible de l'AIB – par trimestre (avec arrondi) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Trimestre 1	482	493	505	516	528
Trimestre 2	482	493	505	516	528
Trimestre 3	482	493	505	516	528
Trimestre 4	482	493	505	516	528
Total*	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112

**La ligne total considère l'estimation exacte par trimestre, incluant les décimales*

En analyse de référence, une population cible de 1 929 patients en année 1, 1 973 patients en année 2, 2 018 patients en année 3, 2 065 en année 4 et 2 112 en année 5 est considérée. Une analyse de sensibilité teste une population cible variant de plus ou moins 10%.

Tableau 102 : Population cible de 2023 à 2027- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Patients éligibles à un traitement adjuvant – Analyse de référence	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112
Analyse de sensibilité – borne basse (-10%)	1 736	1 776	1 816	1 859	1 901
Analyse de sensibilité – borne haute (+10%)	2 122	2 170	2 220	2 272	2 323

5.1.2. Structure du modèle

Tableau 103 : Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de pembrolizumab en France dans l'indication d'intérêt - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Scénario « sans »	Scénario « avec »
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.	
Options thérapeutiques incluses	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance active 	<ul style="list-style-type: none"> • KEYTRUDA • Surveillance active
Parts de marché considérées	100% pour la surveillance active	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (cf. section 4.5.2.2).
Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> • Transport • Prise en charge des EI, • Prise en charge des récurrences • Suivi de la maladie • Lignes de traitements ultérieures ; • Fin de vie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Acquisition du traitement adjuvant • Administration du traitement adjuvant • Transport • Prise en charge des EI, • Prise en charge des récurrences • Suivi de la maladie • Lignes de traitements ultérieures ; • Fin de vie.

Différentiel de coût :
Impact budgétaire lié à l'arrivée de KEYTRUDA en tant que traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

5.1.3. Estimation des postes de coûts

Les postes de consommations de ressources envisagés sont les suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements (adjuvant, traitements de 1ère ligne et de 2ème ligne métastatique),
- Coûts d'administration des traitements (adjuvant, traitements de 1ère ligne et de 2ème ligne métastatique),
- Coûts de prise en charge de la pathologie (incluent les coûts liés aux consultations médicales, aux actes techniques et aux actes de biologie médicale) ;
- Coûts de prise en charge des EI,
- Coûts des interventions chirurgicales,

- coûts liés au transport en lien avec l'administration, la prise en charge des EI et la fin de vie,
- coûts de fin de vie.

En cohérence avec le choix de la perspective de l'AMO, certaines estimations des coûts diffèrent entre le modèle d'impact budgétaire et le modèle coût-efficacité.

5.1.4. Synthèse des choix méthodologiques dans l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 104. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Horizon temporel	5 ans	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire et histoire naturelle de la maladie	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Populations d'intérêt	Méthode et hypothèses permettant l'estimation de la population rejointe à partir de la population cible	Données épidémiologiques disponibles	PMSI (43) Marconi et al. (22) Avis d'experts Escudier et al. (1) Avis d'experts
Scénarios à comparer	- Un scénario « sans » : n'intégrant pas KEYTRUDA dans l'indication -Un scénario « avec » : intégrant KEYTRUDA dans l'indication évaluée	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Coûts	-coûts d'acquisition des traitements -coûts d'administration des traitements -coûts de prise en charge de la pathologie -coûts de prise en charge des EI -coûts des interventions chirurgicales, -coûts liés au transport -coûts de fin de vie	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB

Présentation des résultats	<p>-Sous forme d'impact budgétaire non actualisé, en unité monétaire</p> <p>-Présentation détaillée des coûts par scénario et par traitement</p>	<p>Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire</p>	<p>Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB</p>
Analyses de sensibilité	<p>Analyse de scénario sur les choix de modélisation, la variabilité des paramètres, et sur les hypothèses de parts de marché et de prix de KEYTRUDA</p>	<p>Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire</p>	<p>Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB</p>

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Présentation des populations

Tableau 105 : Effectifs des populations - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Population cible	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112	10 097
Scénario SANS KEYTRUDA en traitement adjuvant						
Surveillance active	1 929	1 973	2 018	2 065	2 112	10 097
Scénario AVEC KEYTRUDA en traitement adjuvant						
Surveillance active	■	■	■	■	■	■
Pembrolizumab	■	■	■	■	■	■

5.2.2. Coût totaux et désagrégés par poste

Tableau 106 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans KEYTRUDA- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Acquisition du traitement adjuvant (€)	■	■	■	■	■	■
Administration du traitement adjuvant (€)	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi des patients (€) – SSM	■	■	■	■	■	■
Suivi des patients (€) – LR	193 769 €	510 741 €	828 061 €	1 138 619 €	1 439 174 €	4 110 364 €
Suivi des patients (€) - MD	906 207 €	2 568 081 €	4 234 112 €	5 925 292 €	7 610 111 €	21 243 804 €
Prise en charge des EI (€)	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Traitements métastatiques (€)	57 675 127 €	115 190 483 €	147 239 298 €	172 649 465 €	194 746 706 €	687 501 080 €
Fin de vie (€)	88 261 €	453 073 €	926 513 €	1 437 057 €	1 959 212 €	4 864 116 €
Coûts totaux (€)	■	■	■	■	■	■

SSM : Survie sans maladie ; LR : Récidive locorégionale ; MD : Métastases à distance ; EI : Evénement indésirable

Tableau 107 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec KEYTRUDA- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Patients sous surveillance de routine						
Acquisition du traitement adjuvant (€)	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration du traitement adjuvant (€)	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi des patients (€) – SSM	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Suivi des patients (€) – LR	96 885 €	225 642 €	335 672 €	442 253 €	544 877 €	1 645 328 €
Suivi des patients (€) - MD	453 104 €	1 145 009 €	1 723 058 €	2 312 975 €	2 895 872 €	8 530 017 €
Prise en charge des EI (€)	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Traitements métastatiques (€)	28 837 564 €	48 746 639 €	55 946 973 €	63 730 730 €	70 881 447 €	268 143 353 €
Fin de vie (€)	44 130 €	212 995 €	393 746 €	576 375 €	759 104 €	1 986 350 €
Coûts totaux (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Patients traités par KEYTRUDA						
Acquisition du traitement adjuvant (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Administration du traitement adjuvant (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Suivi des patients (€) – SSM	1 585 896 €	3 467 316 €	4 669 763 €	5 645 296 €	6 582 118 €	21 950 390 €
Suivi des patients (€) – LR	49 071 €	149 568 €	264 026 €	378 997 €	492 758 €	1 334 420 €
Suivi des patients (€) - MD	236 347 €	848 361 €	1 619 009 €	2 442 341 €	3 287 386 €	8 433 444 €
Prise en charge des EI (€)	357 859 €	475 828 €	486 680 €	498 015 €	509 350 €	2 327 732 €
Traitements métastatiques (€)	5 150 207 €	13 990 226 €	26 344 424 €	40 480 677 €	53 185 872 €	139 151 407 €
Fin de vie (€)	25 076 €	152 338 €	365 447 €	618 280 €	886 810 €	2 047 951 €
Coûts totaux (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts totaux (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████

5.3. Analyses de sensibilité de l'AIB

5.3.1. Analyses de sensibilité déterministes

Les analyses de sensibilité déterministes (ASD) ont été réalisées en faisant varier les bornes minimales et maximales des IC95 des paramètres du modèle. Lorsque ces valeurs n'étaient pas disponibles ou estimables (e.g. indisponibilité de l'écart-type) pour une variable, des variations de $\pm 20\%$ de la valeur moyenne ont été considérées. Les ASD pouvaient être univariées ou multivariées.

Les paramètres suivants ont été inclus dans les ASD univariées :

- le poids de la population simulée,
- le coût d'administration des traitements par voie IV,

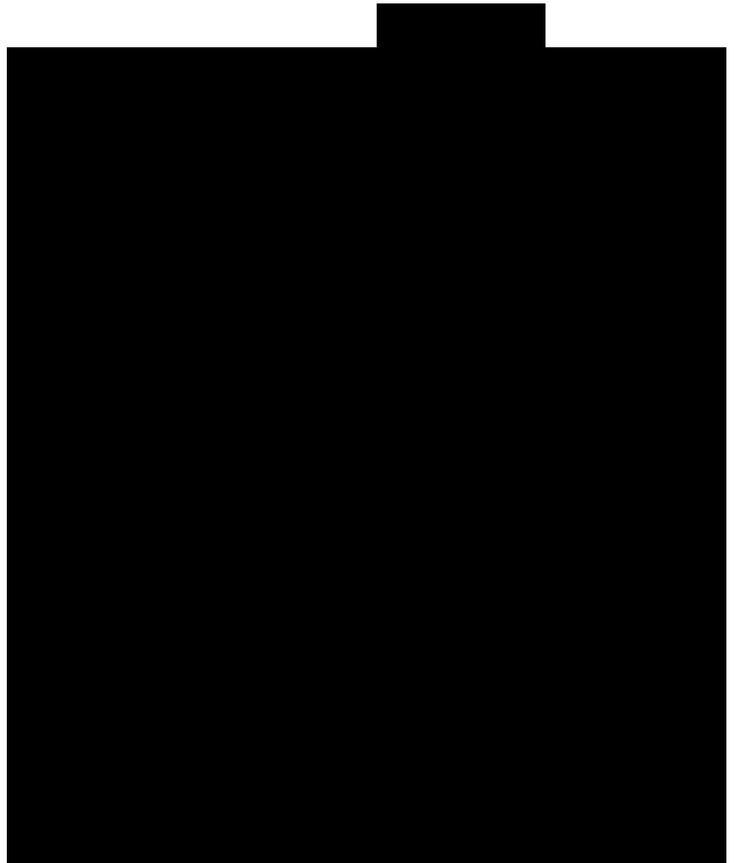
Les paramètres suivants ont été inclus dans les ASD multivariées :

- les coûts de prise en charge focales et chirurgicales,
- les taux d'incidence des EI,
- les coûts des EI,
- les parts de marché des traitements de 1ère ligne métastatique,
- les coûts de suivi,
- la population éligible au traitement adjuvant par pembrolizumab au cours de l'horizon temporel.

Tableau 108. Paramètres testés dans l'ASD et variations - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Paramètre	Valeur du paramètre en AR	Variation du paramètre	Valeur min	Valeur max
Poids de la population simulée	79,00	95% CI	78,34	79,66
Coût d'administration des traitements par voie IV	507,86	±20%	406,28	609,43
Coûts des prises en charges focales et chirurgicales	Multivariée	±20%	Multivariée	Multivariée
Taux d'incidence des EI		95% CI		
Coût des EI		±20%		
Coûts de suivi hebdomadaire dans l'état sans maladie (1ère année post néphrectomie)		±20%		
Coûts de suivi hebdomadaire dans l'état sans maladie (année 1-5 post-néphrectomie)		±20%		
Coûts appliqués à l'entrée du 1er cycle sans maladie pour les patients sous pembrolizumab (biologie pré-traitement)		±20%		
Prise en charge chirurgicale et focale des récurrences locorégionales (à l'entrée de l'état « récurrence locorégionale »)		±20%		
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état « récurrence locorégionale »		±20%		
Prise en charge chirurgicale et focale des métastases à distance (à l'entrée de l'état « métastases à distance »)		±20%		
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état « métastases à distance » – pré-progression		±20%		
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état « métastases à distance » – post-progression		±20%		
Population éligible au traitement adjuvant par pembrolizumab		SE de la régression linéaire		

Figure 19 : Diagramme en tornade de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans – résultats des ASD sur les paramètres-
Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023



■ Budget impact at lower value of parameter ■ Budget impact at upper value of parameter

Tableau 109 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

Paramètres	IB avec valeur min (€)	IB avec valeur max (€)	% variation par rapport à l'AR	
Projection de la population avec néphrectomie	██████████	██████████	-14,7%	+17,3%
Coût d'administration des traitements par voie IV	██████████	██████████	-3,0%	+3,0%
Coûts de suivi hebdomadaire dans l'état sans maladie (1ère année post néphrectomie)	██████████	██████████	-0,8%	+0,8%
Taux d'incidence des EI	██████████	██████████	-0,5%	+0,6%
Coût des EI	██████████	██████████	-0,3%	+0,3%
Coût de la chirurgie	██████████	██████████	+0,3%	-0,3%
Coûts de suivi hebdomadaire dans l'état sans maladie (année 1-5 post-néphrectomie)	██████████	██████████	-0,2%	+0,2%
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état « métastases à distance » – pré-progression	██████████	██████████	+0,2%	-0,2%
Prise en charge chirurgicale et focale des métastases à distance (à l'entrée de l'état « métastases à distance »)	██████████	██████████	+0,2%	-0,2%
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état « métastases à distance » – post-progression	██████████	██████████	+0,1%	-0,1%
Prise en charge chirurgicale et focale des récidives locorégionales (à l'entrée de l'état « récidive locorégionale »)	██████████	██████████	+0,1%	-0,1%
Coûts appliqués à l'entrée du 1er cycle sans maladie pour les patients sous pembrolizumab (biologie pré-traitement)	██████████	██████████	-0,04%	+0,04%
Poids de la population simulée	██████████	██████████	+0,04%	-0,04%
Coût de suivi hebdomadaire dans l'état « récidive locorégionale »	██████████	██████████	+0,03%	-0,03%

5.3.2. Analyse de sensibilité sur les choix structurants, hypothèses et prix

Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de mesurer l'incertitude liée à certains choix de modélisation ou paramètres de l'analyse de référence. Les paramètres du modèle suivants ont été testés :

- Horizon temporel ;
- Prix du pembrolizumab ;

- Taille de la population cible ;
- Parts de marché du pembrolizumab ;
- Durée de traitement adjuvant par pembrolizumab ;
- Posologie du pembrolizumab ;
- Sélection des événements indésirables ;
- Intensité de dose relative du traitement adjuvant ;
- Hypothèse de retraitement par une immunothérapie après un traitement adjuvant par pembrolizumab.

Tableau 110. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Justification
1	Horizon temporel	5 ans	3 ans	Demande lors de l'échange technique
2a	Prix du pembrolizumab	2 647,04 €	-25%	Estimation de l'impact du prix sur les résultats
2b			-40%	
2c			-50%	
3a	Taille de la population cible	Sur la base des chiffres de néphrectomie de l'ATIH et de Marconi et al. : <ul style="list-style-type: none"> - 2023 : 1 929 - 2024 : 1 973 - 2025 : 2 018 - 2026 : 2 065 - 2027 : 2 112 	-10%	Estimation de l'impact du nombre de patients traités sur les résultats
3b			+10%	Ajustement de la population cible à la suite de l'échange technique
4a	Parts de marché de pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> - 2023 : - 2024 : - 2025 : - 2026 : - 2027 : 	2023 : 2024 : 2025 : 2026 : 2027 :	Tester l'impact de la variation de la pénétration du marché de pembrolizumab Nouvelles hypothèses de parts de marché à la suite de l'échange technique
4b			2023 : 2024 : 2025 : 2026 : 2027 :	
5	Durée de traitement	Courbe KM de durée de traitement avec arrêt de traitement à 1 an	Courbe KM de durée de traitement sans arrêt de traitement à 1 an	Tester l'impact de la durée de traitement
6	Posologie du pembrolizumab	200mg toutes les 3 semaines	70% 200 mg toutes les 3 semaines 30% 400 mg toutes les 6 semaines	Estimer l'impact de la posologie de traitement sur les résultats
7a	Fréquence des EI	Voir section : tableau 36, p. 51.	Fréquence des EI toutes causes	Estimer l'impact de la fréquence des EI sur les résultats

7b			Non prise en compte des EI	
8	Intensité de dose relative (traitement adjuvant)	98,9% (Données KEYNOTE-564)	100%	Estimer l'impact de l'intensité de dose sur les résultats
9	Hypothèse de retraitement	Répartition des traitements de 1ère ligne métastatique en cas de récurrence pour les patients traités en adjuvant	Répartition des traitements de 1ère ligne métastatique en cas de récurrence pour les patients traités en adjuvant	Estimer l'impact de l'hypothèse d'absence de retraitement par une immunothérapie en cas de récurrence post traitement adjuvant par pembrolizumab
		Immunothérapies 90%	ITK 100%	
		ITK 10%	IO NA	Hypothèse de retraitement passée en analyse de référence à la suite de l'échange technique

Tableau 111. Résultats de l'analyse de sensibilité sur l'horizon temporel – scénario 1 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Horizon temporel	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	5 ans	██████ €	-
Analyse de sensibilité	3 ans	██████ €	-40,3%

Tableau 112. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab – scénarios 2- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	PPTTC	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	2 647,04 €	██████ €	-
Diminution de 25%	1 985,28 €	██████ €	-45,1 %
Diminution de 40%	1 588,22 €	██████ €	-72,2%
Diminution de 50%	1 323,52 €	██████ €	-90,3%

Tableau 113. Résultats des analyses de sensibilité sur la taille de la population cible – scénarios 3- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Population cible	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	<ul style="list-style-type: none"> – 2023 : 1 929 – 2024 : 1 973 – 2025 : 2 018 – 2026 : 2 065 – 2027 : 2 112 	██████████ €	-
Diminution de 10%	<ul style="list-style-type: none"> – 2023 : 1 736 – 2024 : 1 776 – 2025 : 1 816 – 2026 : 1 859 – 2027 : 1 901 	██████████ €	-10%
Augmentation de 10%	<ul style="list-style-type: none"> – 2023 : 2 122 – 2024 : 2 170 – 2025 : 2 220 – 2026 : 2 272 – 2027 : 2 323 	██████████ € €	+10%

Tableau 114. Résultats de l'analyse de sensibilité sur les parts de marché – scénarios 4- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Parts de marché	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	██████ en année 1 puis ██████ jusqu'à la fin de l'horizon temporel	██████████	-
Analyse de sensibilité 4a	██████ l'année, puis ██████ année 2, 3, 4 et 5	██████████	-21,8%
Analyse de sensibilité 4b	██████ chaque année	██████████	-31,1%

Tableau 115. Résultats de l'analyse de sensibilité sur la durée de traitement de pembrolizumab - scénario 5- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Durée de traitement	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	Courbe de KM avec règle d'arrêt de traitement à 1 an	██████████	-
Analyse de sensibilité 5	Courbe de KM sans règle d'arrêt de traitement à 1 an	██████████	+3,5%

Tableau 116. Résultats de l'analyse de sensibilité sur la posologie de pembrolizumab – scénario 6- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Posologie	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	200 mg toutes les 3 semaines	██████████	-
Analyse de sensibilité 6	70% de patients à 200 mg toutes les 3 semaines 30% de patients à 400 mg toutes les 6 semaines	██████████	+1,3%

Tableau 117. Résultats des analyses de sensibilité sur les EI – scénarios 7

	EI intégrés dans le modèle	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	EI liés au traitement pour le bras pembrolizumab uniquement	██████████	-
Analyse de sensibilité 7a	EI toutes causes dans les deux bras	██████████	< 1%
Analyse de sensibilité 7b	Non prise en compte des EI	██████████	-1,3%

Tableau 118. Résultats de l'analyse de sensibilité sur l'intensité de dose de pembrolizumab – scénario 8- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Intensité de dose	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	98,9% (Données KEYNOTE-564)	██████████	-
Analyse de sensibilité 8	100%	██████████	+2,6%

Tableau 119. Résultats de l'analyse de sensibilité sur l'hypothèse de retraitement – scénario 9- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023

	Intensité de dose	Impact budgétaire total sur 5 ans (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	Retraitement possible par une IO après une période de wash-out	██████████	-
Analyse de sensibilité 9	Pas de retraitement possible pour une IO	██████████	-22,7%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	119
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	120

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 en octobre 2022) ;
- Rapports techniques « Rapport technique de l'analyse de l'efficacité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques » « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques » (versions actualisées du 22 février 2023) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (analyse de l'efficacité et de l'impact budgétaire) (version actualisée du 22 février 2022)

Réponses aux questions techniques adressées le 22 février 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

ECHANGE TECHNIQUE

Evaluation médico-économique de KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans le traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM 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 et les références bibliographiques doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour à la suite de 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

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

CONTEXTE

1. Pouvez-vous indiquer dans le rapport technique les indications et les dates d'obtention de l'AMM et de l'accès précoce (si concerné) ?
2. Pouvez-vous préciser davantage la stratégie thérapeutique actuelle au stade « récurrence loco-régionale » (RLR) et les références associées ?
3. Disposez-vous d'éléments sur l'absence de stratification de la randomisation sur le statut anti-PDL1 (taux de CPS > 1 et < 1) dans l'essai clinique KEYNOTE-564 ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

4. La population d'analyse telle qu'énoncée dans le rapport technique correspond à la population sollicitée au remboursement. Toutefois, dans le compte-rendu du comité scientifique, il est mentionné « [...] mise en place de l'évaluation médico-économique de pembrolizumab dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques ». L'essai clinique KEYNOTE-564 semble également porter sur cette population.

a. Pouvez-vous clarifier le périmètre de cette population et indiquer la proportion relative à ces patients en pratique courante ?

b. En fonction de vos éléments de réponse, pouvez-vous reformuler l'objectif et la population de l'analyse de l'efficacité ainsi que de l'analyse d'impact budgétaire (à savoir : « à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires ») ?

5. Concernant la classification de niveaux de risque des patients, pouvez-vous :

a. Préciser si les niveaux de risque M0 intermédiaire/élevé, M0 élevé et M1 NED sont mutuellement exclusifs ?

b. Expliquer s'il est attendu que l'administration du traitement adjuvant dépende du niveau de risque défini pour un patient ? Dans quelle mesure les recommandations préconisent l'utilisation d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA pour les CCR à risque intermédiaire/élevé, élevé, ou M1 NED ?

Explication : il semble que le statut M1 NED n'est pas précisé dans le cadre de la recommandation de l'EAU.

Analyse économique

6. Pouvez-vous actualiser le paragraphe 4.1 du dossier d'efficacité avec les évaluations rendues par des agences HTA (NICE, CADTH entre autres) et décrire les modèles soumis, ainsi que leurs résultats (RDCR / dominance) ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

7. Concernant la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible de recevoir un traitement par pembrolizumab en adjuvant dans le carcinome rénal :

a. Pouvez-vous discuter de l'écart d'âge entre la population de l'essai clinique KEYNOTE-564 et les patients français (les patients inclus dans l'étude Brassier et al. (14) et rencontrés dans la pratique courante semblant plus âgés) et de l'éventuel impact sur les résultats ? Une discussion sur les résultats de l'analyse exploratoire au sein du sous-groupe ≥ 65 ans (forest-plot, figure 11-2 du CSR de l'essai clinique KEYNOTE-564) est également attendue.

b. Dans la population de l'étude, 86% de la population est de risque M0 intermédiaire-élevé. Dans quelle mesure peut-on s'attendre à une même répartition en pratique réelle française ? Pouvez-vous discuter de l'éventuel impact attendu sur les résultats ?

Choix et structure du modèle

8. Le modèle retenu dans l'analyse économique considère deux sous-états de santé au sein de l'état de santé « métastases à distance » (MAD) :

- a. Pouvez-vous justifier ce choix ?
- b. Pouvez-vous préciser comment ces sous-états « pré-progression » et « post-progression » de l'état de santé « MAD » ont été conceptualisés/définis en termes d'efficacité, coûts, qualité de vie ?

Evènements intercurrents

9. Pouvez-vous fournir les statistiques descriptives relatives à la durée de traitement des patients traités par pembrolizumab en adjuvant dans l'essai clinique KEYNOTE-564 ?

Gestion de la dimension temporelle

10. Bien que le traitement évalué soit un traitement adjuvant, pouvez-vous discuter et considérer un horizon temporel vie entière avec une durée de simulation plus courte, tenant compte de :

- a. De l'âge des patients pris en compte au début de la simulation du modèle (58 ans) ;
- b. De l'espérance de vie des patients de l'indication ;
- c. Des hypothèses formulées dans la modélisation (notamment une absence de perte d'efficacité du produit au cours du temps) et de l'incertitude générée par les extrapolations des données à long terme (données de survie sans maladie peu matures (entre 20-30 % d'évènements observés)).

Explication : cette question devra être traitée en lien avec l'hypothèse de l'extrapolation de l'effet traitement. Pour le choix de la durée de simulation, un arbitrage entre l'ensemble des éléments et permettant de réduire l'incertitude sur les résultats du modèle sera posé.

Probabilités de transition

11. Concernant le cut-off intégré dans la modélisation de la survie :

- a. Pouvez-vous adapter le tableau 5 en conséquence avec le cut-off (juin 2021) utilisé dans la modélisation de l'essai clinique KEYNOTE-564 ?
- b. Pouvez-vous argumenter et discuter le choix d'un cut-off dans la modélisation ne reposant pas a priori sur l'analyse principale de l'essai clinique KEYNOTE-564 ? Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario correspondant au cut-off de l'analyse principale ?
- c. Disposez-vous à ce jour d'un nouveau cut-off de l'essai clinique KEYNOTE-564 ? Si oui, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario en intégrant ces nouvelles données ou à minima les utiliser à titre de validation interne ?

12. Concernant la présentation des données cliniques de l'essai clinique KEYNOTE-594, pouvez-vous :

- a. Fournir les nombres de patients à risque sous les courbes de Kaplan-Meier (KM) (courbes de SG et de SSM) ? ;
- b. Détailler si possible le nombre et pourcentage d'évènements par type de récurrence pour chacun des deux bras (tableau 5 page 43) pour le critère de jugement principal ?

13. 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 médiane de suivi de l'essai, pouvez-vous proposer une argumentation approfondie sur ce choix ? Toute modification jugée pertinente de l'analyse de référence devra être apportée. A minima, les analyses de sensibilité en scénario relatives à l'extrapolation de l'effet traitement sont attendues (cf. scénarios relatifs à l'extrapolation de l'effet traitement - guide HAS de l'évaluation économique - 2020).

Explication : Cette question est également en lien avec le choix de la durée de simulation.

14. Sauf argumentation contraire solide, il est attendu que la possibilité de retraitement par immunothérapie en cas de récurrence tardive soit intégrée en analyse de référence. Par ailleurs, pouvez-vous expliquer comment la possibilité de retraitement est intégrée dans la modélisation ? En effet, les patients n'ayant pas tous une durée de traitement d'un an par pembrolizumab, la période de wash-out de 12 mois est-elle appliquée à la fin de la période de traitement (même si inférieure à 1 an) ?

Explication : Bien que peu de données soient disponibles dans l'essai clinique KEYNOTE-564 à ce jour, le retraitement des patients par immunothérapie serait une possibilité (cf. tableau 14.1-18 page 221 CSR). De plus, d'un point de vue clinique (cf. comité scientifique), il semble possible d'envisager des retraitements par immunothérapie des patients en cas de récurrence tardive.

15. Pouvez-vous interpréter davantage les indicateurs d'ajustement associés à l'utilisation des événements compétitifs (par exemple, déviance) ?

16. En analyse de référence, il a été privilégié le choix des données de l'étude de Brassier et al. (14) pour déterminer la probabilité de transition de l'état « RLR » vers l'état « MAD » notamment en raison du faible nombre d'événements observés dans les données sur le SEER. Pouvez-vous :

- a. Documenter le nombre d'événements observés dans l'étude de Brassier et al. ?
- b. Confirmer que dans l'étude Brassier et al. (14), les patients ont eu une néphrectomie partielle et ont développé des métastases loco-régionales, pour les traiter une chirurgie avec résection complète du rein a été réalisée chez certains patients, chez qui 12,2 mois ont été observés avant récurrence. Ainsi, la probabilité entre « RLR » et « MAD » a-t-elle été estimée chez des patients ayant eu une néphrectomie totale ?
- c. Présenter un tableau comparatif des caractéristiques de la population de l'étude Brassier et al. (14), et des données sur le SEER au regard de la population de l'essai clinique KEYNOTE-564. Pouvez-vous discuter ces données ?
- d. Proposer une explication au sujet des variations importantes entre les probabilités de transition « RLR » → « MAD » et « RLR » → « Décès » selon la source utilisée : Brassier et al. (14) versus SEER.

17. Afin d'estimer la probabilité de transition entre la « Survie sans maladie » (SSM) et « Décès », pouvez-vous :

- a. Confirmer que la probabilité de transition « SSM » → « Décès » est également définie comme le maximum entre la probabilité de transition « SSM » → « Décès » (KEYNOTE-564) et la mortalité de la population générale ?
- b. Discuter davantage de la plausibilité clinique de retenir une fonction paramétrique exponentielle pour extrapoler cette probabilité de transition ? De plus, une courbe indépendante des bras de traitement a-t-elle été retenue ?

- c. Au vu du faible nombre d'événements dans l'essai clinique KEYNOTE-564, a-t-il été envisagé de ne considérer que la mortalité de la population générale pour informer cette probabilité de transition ?
18. Pouvez-vous documenter la validation clinique de l'hypothèse selon laquelle les probabilités de transition de « RLR » vers « Décès » et « SSM » vers le « Décès » sont similaires ?
19. Serait-il possible de présenter une figure présentant l'évolution dans le temps (durée de suivi de l'essai) des risques instantanés de la SSM ?
20. Une fonction paramétrique exponentielle a été retenue pour estimer la probabilité de transition « survie sans maladie » vers « récurrence loco-régionale » (en analyse de référence et en analyse de sensibilité). Pouvez-vous :
- a. Apporter une discussion approfondie sur la plausibilité clinique de considérer un risque constant dans le temps pour cette transition ?
- b. Discuter l'impact du choix de cette fonction sur l'incertitude associée aux résultats du modèle. La courbe d'incidence cumulée – exponentielle (cf. figure 16, p.89) ne semble pas bien ajuster les données observées. A minima, des analyses de sensibilité retenant des fonctions paramétriques alternatives pour la probabilité de transition « SSM » vers « RLR » sont attendues.
21. De la même manière, pouvez-vous discuter de manière approfondie de la plausibilité clinique de retenir un modèle paramétrique exponentiel pour plusieurs estimations de probabilité de transition dans l'état métastatique, à savoir (« RLR » vers « MAD » ; « MAD » vers « Décès ») impliquant une hypothèse forte de risque invariant dans le temps ?
22. Concernant la méta-analyse selon l'approche des polynômes fractionnaires, pouvez-vous présenter une synthèse des résultats et des méthodes dans le rapport technique ?
23. Concernant les traitements métastatiques, les probabilités de transition « MAD » □ « Décès » selon le bras pembrolizumab (0,0040) et surveillance active (0,0036) sont relativement proches alors que la répartition des traitements administrés est différente. Disposez-vous d'éléments explicatifs ? Pouvez-vous discuter l'impact de ces choix sur l'incertitude associée aux résultats du modèle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

24. Dans l'essai clinique KEYNOTE-564, la population en intention de traiter a été utilisée dans l'analyse de l'efficacité. En revanche, la population FAS (Full Analysis Set) a été utilisée dans la collecte des questionnaires de qualité de vie. Pouvez-vous présenter un tableau synthétique présentant les principales caractéristiques de ces 2 populations (ex. répartition du nombre patients entre les bras comparés). Pouvez-vous préciser si les caractéristiques entre ces deux populations sont comparables ?
25. Afin de vérifier la qualité technique du mapping utilisé EQ-5D-5L □ EQ-5D-3L, pouvez-vous décrire de manière très synthétique les informations relatives à ce processus et les données rapportées dans l'annexe statistique ?
26. Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé dans l'estimation des scores d'utilité, pouvez-vous :

- a. Décrire davantage le choix initial des 4 modèles présélectionnés (par exemple, l'argumentation de l'exclusion de la variable âge) ;
- b. Argumenter la prise en compte de la covariable « événements indésirables » (Elij) dans le modèle N°4 ? Pouvez-vous documenter comment cette covariable est ensuite prise en compte dans l'estimation des scores d'utilité ? ;
- c. Documenter également le choix du modèle final retenu concernant les autres critères d'ajustement des modèles de régressions.
27. Concernant les données de qualité de vie de l'essai clinique KEYNOTE-564, pouvez-vous :
- a. Discuter de la plausibilité des scores d'utilité de pembrolizumab qui sont en moyenne toujours inférieurs versus surveillance active, quel que soit les états de santé ?
- b. Discuter de la plausibilité des scores d'utilité de l'essai clinique KEYNOTE-564 (EQ-5D-5L), utilité pour la « RLR » étant supérieure à celle de la « SSM » ?
- c. Argumenter le fait que les scores d'utilité n'aient pas été estimés en utilisant le même cut-off que les données d'efficacité introduites dans la modélisation ? Serait-il possible de fournir une analyse de sensibilité en scénario privilégiant un cut-off homogène entre les données de qualité de vie et d'efficacité ?
28. Pouvez-vous apporter une documentation et une discussion sur la transposabilité des populations entre les deux essais cliniques KEYNOTE-564 et KEYNOTE-426 ? De plus, pouvez-vous fournir et commenter le score d'utilité pour la « récurrence à distance » issu de l'essai clinique KEYNOTE-564 (EQ-5D-5L) ?
29. Pouvez-vous justifier le choix d'une approche avec une désutilité moyenne sur les EI plutôt que l'application de désutilité spécifique à chaque EI ? Dans le contexte de l'analyse économique proposée (ex. caractéristiques de tolérance du produit évalué), dans quelle mesure cette approche permet-elle de rendre compte la perte de qualité de vie spécifique de chaque événement ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

30. Concernant les traitements métastatiques, pouvez-vous :
- a. Justifier le fait d'avoir retenu une intensité de dose maximale pour les traitements métastatiques, alors que l'intensité de dose observée a été retenue pour le traitement adjuvant par pembrolizumab ?
- b. Préciser la raison pour laquelle il a été privilégié d'utiliser les courbes de SSP comme proxy de la durée de traitement plutôt que la courbe de TTD, et de discuter de l'éventuelle surestimation de la durée de traitement ?
31. Comment la répartition des traitements médicamenteux et des interventions chirurgicales dans le modèle a-t-elle été intégrée ?

VALIDATION

32. Pouvez-vous proposer un exercice de validation croisée tenant compte des évaluations rendues par des agences HTA (ex. NICE, CADTH) en termes de :
- Structure et d'hypothèses de modélisation (ex. maintien d'effet du traitement) ? ;
 - Extrapolation (ex. choix des distributions paramétriques ou autre) ;

- Estimation des résultats de santé.

33. Dans l'étude Marconi et al2., disposez-vous d'éléments sur la survie globale pouvant être ajouté à la validation externe ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

34. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario considérant la SSM évaluée par le blinded independant central review (BCIR) et non par l'investigateur ? Pouvez-vous discuter les éventuelles différences en termes de RDCR entre ces deux choix ?

35. Pouvez-vous expliquer et documenter comment la perte d'effet traitement à partir de 5 ans est appliquée dans l'analyse de sensibilité en scénario proposée ?

36. Pouvez-vous mener une analyse de sensibilité en scénario sur les scores d'utilité retenant les données de l'essai clinique KEYNOTE 564 (EQ-5D-3L) pour les 3 états de santé (SSM, RLR et MAD) ?

PRESENTATION DES RESULTATS

37. Pouvez-vous présenter les taux de SSM et SG modélisés sur l'ensemble de l'horizon temporel (ces derniers sont présentés jusqu'à 7 ans) et interpréter les traces de Markov ainsi que les résultats associés aux différents états du modèle ?

Analyse 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.

Objectif

1. Selon les réponses et les modifications apportées (par ex. la population d'analyse et objectif) pour l'analyse de l'efficacité, pouvez-vous préciser une éventuelle reformulation de l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire ?

Population cible

2. Selon les réponses et les modifications apportées (par ex. la population d'analyse et objectif) pour l'analyse de l'efficacité, pouvez-vous mettre à jour la population cible si nécessaire ?

Modèle

3. La prise en compte des hypothèses de retraitement des patients retenues dans l'analyse coût-utilité de référence devront être cohérentes avec celles du modèle de l'analyse d'impact budgétaire.

Parts de marché

4. Pouvez-vous davantage argumenter le rationnel de l'estimation de parts de marché retenues compte tenu de la prise en charge actuelle (surveillance active) ?

Analyses de sensibilité

5. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 3 ans ?

6. Pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité en scénario reflétant des parts de marché traduisant des diffusions alternatives du traitement sur l'ensemble de l'horizon temporel ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle	15
Figure 2 : Variation du RDCR en fonction du prix	28
Figure 3 : Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	45
Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans maladie évaluée par l'investigateur KEYNOTE-564 – Analyse de suivi (gel de base du 14 juin 2021)	45
Figure 5 : Logarithme du risque cumulé des probabilités de transition - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	46
Figure 6 : Log Hazard Ratio de la SSM au cours du temps (KEYNOTE-564) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	46
Figure 7 : Courbes d'incidence cumulée prédites vs. observée pour la transition SSM à LR des patients du bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	47
Figure 8 : Courbes d'incidence cumulée prédites vs. observée pour la transition SSM à LR des patients du bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	47
Figure 9 : Courbes d'incidence cumulée prédites vs. observée pour la transition SSM à MD des patients du bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	48
Figure 10 : Courbes d'incidence cumulée prédite vs. observée pour la transition SSM à MD des patients du bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	48
Figure 11 : Durée de traitement observée dans l'essai KEYNOTE-564 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	53
Figure 12 : Traces de Markov pour l'analyse de référence – bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	91
Figure 13 : Traces de Markov pour l'analyse de référence – surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	91
Figure 14 : Diagramme en tornade de l'ASD sur le RDCR- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	94
Figure 15 : Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficience de KEYTRUDA versus surveillance active- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	98
Figure 16 : Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficience de KEYTRUDA versus surveillance active- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	98
Figure 17 : Courbe d'acceptabilité multi-options- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	99
Figure 18 : Evolution du RDCR en fonction du prix de pembrolizumab- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	99

Figure 19 : Diagramme en tornade de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans – résultats des ASD sur les paramètres- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023 **111**

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5 : Étude évaluant KEYTRUDA seul ou en association à un autre traitement en cours et faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA	12
Tableau 6 : Caractéristiques des patients utilisées dans le modèle	14
Tableau 7 : Résultats sur le critère de survie sans maladie évaluée par l'investigateur (Analyse en ITT - Date du cut-off : 14 juin 2021) – Etude KEYNOTE-564	17
Tableau 8 : Probabilité de transition de l'état SSM vers LR, MD et décès	18
Tableau 9 : Probabilités de transition de l'état « récurrence loco-régionale »	18
Estimation des probabilités de transition de l'état « à distance »	19
Tableau 10 : Probabilités de transition de l'état « à distance »	19
Tableau 11 : comparaison de l'intégration des données d'efficacité	21
Tableau 12 : Résultats de MMR sur les données d'utilité EQ-5D-3L issues de KEYNOTE-564, valorisées par la matrice de pondération française	23
Tableau 13 : Données d'utilité - analyse de référence	24
Tableau 14 : Résultat – analyse de l'efficience	27
Tableau 15 : Baisse de prix et variation du RDCR associée	28
Tableau 16 : Diagramme en tornade – analyse de référence	28
Tableau 17 : Principales variables sources d'incertitude statistique	29
Tableau 18 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation	30
Tableau 19 : Estimation de la population cible	33
Tableau 20. Parts de marché – Scénario sans pembrolizumab	34
Tableau 21. Parts de marché considérées dans le CCR adjuvant - Scénario avec pembrolizumab	34
Tableau 22. Effectifs des populations	37
Tableau 23. Impact budgétaire (IB) par année relatif à l'introduction de pembrolizumab en traitement adjuvant dans la prise en charge de l'indication évaluée	38
Tableau 24 : analyses de sensibilité en scénario	38
Tableau 25. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab	38
Tableau 26. Choix structurants de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	40
Tableau 27 : Caractéristiques des patients simulées dans l'analyse de référence et dans la population totale de l'étude KEYNOTE-590 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	40

Tableau 28. Analyse de la représentativité de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	43
Tableau 29 : Tableau de synthèse des résultats de l'essai KEYNOTE-564 – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	45
Tableau 30. Classement des fonctions paramétriques retenues par l'erreur quadratique moyenne - Bras pembrolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	48
Tableau 31. Classement des fonctions paramétriques retenues par l'erreur quadratique moyenne – Bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	49
Tableau 32. Survie sans maladie estimée à 5 ans par les combinaisons de fonctions paramétriques – bras surveillance active - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	49
Tableau 33 : Etapes de sélection des fonctions paramétriques - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	50
Tableau 34 : Synthèse des estimations des probabilités de transition utilisées dans le modèle en analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	50
Tableau 35. Nombre d'EI retenus et % d'événements modélisés selon le seuil de sélection retenu - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	51
Tableau 36. Fréquences des EI de grade ≥ 3 toutes causes utilisées dans le modèle en analyse de sensibilité - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	51
Tableau 37 : Fréquences des EI chroniques de grade 2 utilisées dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	52
Tableau 38 : Synthèse des données d'utilité – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	53
Tableau 39 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	53
Tableau 40. Complétion du questionnaire EQ-5D-5L – KEYNOTE-564 par état de santé - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	54
Tableau 41 : Comparaison des caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion des patients des essais KEYNOTE-564 et KEYNOTE-426 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	55
Tableau 42. Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-564, valorisées selon la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	56
Tableau 43. Résultats de MMR sur les données d'utilité EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-564, valorisées par la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	56
Tableau 44. Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-5L issues de KEYNOTE-564, valorisées selon la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	56

Tableau 45. Résultats de MMR sur les données d'utilité EQ-5D-3L issues de KEYNOTE-564, valorisées par la matrice de pondération française - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	57
Tableau 46. Données d'utilités reportées dans l'avis d'efficience de pembrolizumab dans le traitement du CCR avancé – Keynote-426 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	57
Tableau 47 : Durées de résolution des EI modélisés - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	57
Tableau 48 : Désutilités liées aux EI spécifiques obtenues de la littérature – Analyse de sensibilité - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	58
Tableau 49 : Résumé des coûts intégrés dans la modélisation - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	59
Tableau 50 : Coût d'acquisition du traitement adjuvant - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	61
Tableau 51 : Posologies et doses relatives des traitements de 1ère ligne métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	62
Tableau 52 : Intensité de dose maximale (IDM) utilisées en scénario pour les traitements métastatique de 1ère ligne et de ligne ultérieure - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	63
Tableau 53 : Coût d'acquisition des traitements de 1ère ligne métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	64
Tableau 54 : Répartition des traitements de 1ère ligne métastatique en fonction des hypothèses de retraitement appliquées en analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	65
Tableau 55 : Posologie des traitements de ligne ultérieure du CCR métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	65
Tableau 56 : Répartition des traitements de lignes ultérieures en fonction du traitement de 1ère ligne métastatique administré - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	65
Tableau 57 : Coût d'administration - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	66
Tableau 58 : Coûts de transport - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	66
Tableau 59 : Fréquences de consommation des ressources pour les patients sous surveillance active dans l'état « sans maladie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	66
Tableau 60 : Fréquences de consommation des ressources pour les patients sous pembrolizumab dans l'état « sans maladie » - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	67
Tableau 61 : Fréquence de consommation des ressources pour les patients en récurrence locorégionale - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	67
Tableau 62 : Fréquences de consommations des ressources pour les patients métastases à distance - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	67

Tableau 63 : Coût d'une consultation chez un médecin généraliste estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	68
Tableau 64 : Coût d'une consultation chez un oncologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	68
Tableau 65 : Coût d'une consultation chez un urologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	68
Tableau 66 : Coût d'une consultation chez un néphrologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	68
Tableau 67 : Examens biologiques prescrits pour le suivi de la pathologie et des traitements médicamenteux - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	68
Tableau 68 : Composition du bilan biologique en fonction du traitement systémique du CCR métastatique - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	70
Tableau 69 : Détail du coût de la scanographie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	70
Tableau 70 : Détail du coût de l'IRM - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	70
Tableau 71 : Synthèse des coûts de suivi - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	71
Tableau 72 : Coût d'une ablation par radiofréquence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	72
Tableau 73 : Sites de récurrences des métastases à distance - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	72
Tableau 74 : Coût d'une hospitalisation pour néphrectomie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	73
Tableau 75. Actes sélectionnés de résection de ganglions rétropéritonéaux	73
Tableau 76 : Coût d'une exérèse de masse tumorale rétropéritonéale (ENC 2018) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	74
Tableau 77 : Actes sélectionnés de résection de métastases pulmonaires - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	76
Tableau 78 : Coût d'une exérèse des métastases (ENC 2018) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	77
Tableau 79 : Coûts de prise en charge des EI - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	78
Tableau 80 : Coût d'acquisition du Levothyrox® - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	79
Tableau 81 : Prise en charge de l'hypothyroïdie chronique de grade 2 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	79
Tableau 82 : Coût de fin de vie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	79
Tableau 83 : Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	80

Tableau 84 : Validité interne sur la SSM - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	84
Tableau 85 : Validité interne sur la SG - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	84
Tableau 86 : Validation externe – SSM des essais cliniques vs SSM modélisée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	85
Tableau 87 : Validation externe – SG des essais cliniques vs SG modélisée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	85
Tableau 88 : Validation externe (bras surveillance active) – Survie sans maladie et survie globale via l'étude Marconi. et al - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	85
Tableau 89 : Comparaison des hypothèses de modélisations des évaluations médico-économiques conduites en France, au Royaume-Uni et au Canada - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	86
Tableau 90 : Hypothèses d'extrapolations réalisées pour chaque probabilité de transition du modèle en France, au Royaume-Uni et au Canada - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	87
Tableau 91 : Résultats de l'analyse coût-utilité (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	89
Tableau 92 : Résultats de l'analyse coût-efficacité (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	89
Tableau 93 : Résultats sur les coûts totaux et désagrégés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	90
Tableau 94 : Taux de SSM et de SG modélisés sur l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	90
Tableau 95 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix structurants, aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	92
Tableau 96 : Données entrées dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	95
Tableau 97 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	98
Tableau 98 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée au prix du pembrolizumab- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	99
Tableau 99 : Actes CCAM pour néphrectomie classés dans le GHM 11C02 (avis d'experts) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	101
Tableau 100 : Projection des données d'incidence de néphrectomie en France - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	102
Tableau 101 : Population cible de l'AIB – par trimestre (avec arrondi) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	103
Tableau 102 : Population cible de 2023 à 2027- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	103

Tableau 103 : Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de pembrolizumab en France dans l'indication d'intérêt - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	104
Tableau 104. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	105
Tableau 105 : Effectifs des populations - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	107
Tableau 106 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans KEYTRUDA- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	107
Tableau 107 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec KEYTRUDA- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	108
Tableau 108. Paramètres testés dans l'ASD et variations - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	110
Tableau 109 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	112
Tableau 110. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	113
Tableau 111. Résultats de l'analyse de sensibilité sur l'horizon temporel – scénario 1 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	114
Tableau 112. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab – scénarios 2- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	114
Tableau 113. Résultats des analyses de sensibilité sur la taille de la population cible – scénarios 3- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	115
Tableau 114. Résultats de l'analyse de sensibilité sur les parts de marché – scénarios 4- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	115
Tableau 115. Résultats de l'analyse de sensibilité sur la durée de traitement de pembrolizumab - scénario 5- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	115
Tableau 116. Résultats de l'analyse de sensibilité sur la posologie de pembrolizumab – scénario 6- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	116
Tableau 117. Résultats des analyses de sensibilité sur les EI – scénarios 7	116
Tableau 118. Résultats de l'analyse de sensibilité sur l'intensité de dose de pembrolizumab – scénario 8- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	116
Tableau 119. Résultats de l'analyse de sensibilité sur l'hypothèse de retraitement – scénario 9- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2023	116

Références bibliographiques

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* mai 2019;30(5):706-20.
2. Defossez et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
3. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* janv 2019;75(1):74-84.
4. Bensalah et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-prise-en-charge-du-cancer-du-rein/>
5. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : prise en charge du cancer du rein - Urofrance [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-prise-en-charge-du-cancer-du-rein/>
6. European Society for Medical Oncology. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations | ESMO [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>
7. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2022. Disponible sur: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
8. Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, Harmenberg U, Ljungberg B, Lundstam S. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol.* août 2016;34(8):1081-6.
9. NIH. SEER Relative Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2004-2017. 2022.
10. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité_Keytruda_adjuvant mélanome stade III. :108.
11. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité_Tafinlar+Mekinist_adjuvant mélanome. :94.
12. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité_Opdivo+Yervoy_CCR avancé. :136.
13. Marconi L, Sun M, Beisland C, Klatt T, Ljungberg B, Stewart GD, et al. Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials. *Clin Genitourin Cancer.* avr 2021;19(2):e92-9.
14. Brassier M, Khene ZE, Bernhard JC, Dang VT, Ouzaid I, Nouhaud FX, et al. Percutaneous Ablation Versus Surgical Resection for Local Recurrence Following Partial Nephrectomy for Renal Cell Cancer: A Propensity Score Analysis (REPART Study-UroCCR 71). *Eur Urol Focus.* janv 2022;8(1):210-6.
15. Signorovitch J. Economic Burden of Recurrence and Treatment Patterns and Outcomes of Adjuvant Therapies in Renal Cell Carcinoma. 2020 déc.
16. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 8 déc 2016;375(23):2246-54.
17. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, Pandha HS, George DJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol.* janv 2018;73(1):62-8.
18. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 10 déc 2017;35(35):3916-23.
19. Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol.* mars 2021;79(3):334-8.

20. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 14 mai 2016;387(10032):2008-16.
21. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer. *JAMA Oncol*. 1 sept 2017;3(9):1249-52.
22. Marconi L, Sun M, Beisland C, Klatter T, Ljungberg B, Stewart GD, et al. Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials. *Clin Genitourin Cancer*. avr 2021;19(2):e92-9.
23. NICE. Technology appraisal guidance - Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma. 2022; Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta830/resources/pembrolizumab-for-adjuvant-treatment-of-renal-cell-carcinoma-pdf-82613424569029>
24. CADTH. CADTH Reimbursement Review Pembrolizumab (Keytruda) - Adjuvant treatment of adult patients with RCC at intermediate-high or high risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions. 2023.
25. HAS. Avis CEESP - CABOMETYX en association au nivolumab dans le carcinome à cellules rénales avancé [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/cabometyx_14122021_avis_economique.pdf
26. Haute Autorité de santé. Avis d'efficience_Keytruda_CCR avancé. :138.
27. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. août 2012;15(5):708-15.
28. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 1 avr 2020;38(4):413-25.
29. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*. déc 2018;29(12):2371-8.
30. keytruda-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
31. Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;118.
32. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
33. opdivo-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
34. kispilyx-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispilyx-epar-product-information_fr.pdf
35. sutent-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_fr.pdf
36. votrient-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_fr.pdf
37. Haute Autorité de santé. Avis d'efficience_Kispilyx_CCR [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324073/fr/kispilyx-lenvatinib
38. NICE STA 542 - Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma - Committee Papers [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta542/documents/committee-papers>
39. NICE STA 215- Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma- Final appraisal determination [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-final-appraisal-determination-guidance2>
40. NICE STA 417 - Nivolumab for treated or metastatic renal cell carcinoma - Committee Papers [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/documents/committee-papers-4>
41. NICE STA 333 - Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment - Final appraisal determination [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/documents/renal-cell-carcinoma-advanced-axitinib-id518-final-appraisal-determination-document-2>

42. cabometryx-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometryx-epar-product-information_fr.pdf
43. Manuel des GHM - Version définitive 2021 | Publication ATIH [Internet]. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/manuel-des-ghm-version-definitive-2021>
44. Stats ATIH [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/>

Abréviations et acronymes

A.R.Tu.R	Association pour la recherche sur les tumeurs du rein
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AME	Agence européenne du médicament
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AR	Analyse de référence
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BdM_IT	Base des médicaments et informations tarifaires
CA	Chiffre d'affaires
CCR	Carcinome à cellules rénales
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CSTN	Cancer du sein triple négatif
DAMIR	Dépenses d'assurance maladie inter-régimes
ENC MCO	Etude nationale de coûts médecine, chirurgie, obstétrique
GHM	Groupe homogène de malades
HT	Hors taxe
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
IV	Intraveineuse
MAR	Méta-analyse en réseau
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
PD-1	Programmed death-1
RCP	Résumé des caractéristiques produit
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie
ToT	<i>Time on Treatment</i> , durée sous traitement
TTC	Toutes taxes comprises

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

