



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### AVIS ECONOMIQUE

# Keytruda (pembrolizumab)

En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mé-sappariements de l'ADN (dMMR)


Validé par la CEESP le 26 octobre 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>3</b>
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>8</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>10</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	21
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	28
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	31
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>34</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	34
4.1.1. Population d'analyse	34
4.1.2. Choix des comparateurs	34
4.1.3. Modélisation	35
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	43
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	43
4.1.6. Validation	52
<b>Table des annexes</b>	<b>54</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>63</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>65</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>66</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – octobre 2021 – 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 spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le cadre d'une extension d'indication. Il s'agit du 10<sup>e</sup> avis économique évaluant le pembrolizumab donné par la CEESP.

La demande de remboursement concerne la population des patients, en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). La demande de remboursement correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 21/01/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1 354 patients la première année.

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

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 47 333 €/QALY versus les traitements standards dans la modélisation retenue par la CEESP au prix en vigueur au moment du dépôt et revendiqué par l'industriel de 2 647,04 € ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] sur trois ans dans la modélisation retenue par la CEESP au prix en vigueur au moment du dépôt et revendiqué par l'industriel 2 647,04 €.

Le chiffre d'affaires de Keytruda (pembrolizumab) pour l'ensemble de ses indications communiqué par l'industriel au moment du dépôt était de [REDACTED] d'euros TTC en 2020, dont 12% associé à la présente indication. A l'issue de la phase contradictoire, l'industriel a communiqué un chiffre d'affaires de [REDACTED] d'euros à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication, dont 6% associé la présente indication.

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

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

De nombreuses études de phase III sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dont trois qui sont susceptibles d'amener à un remboursement dans un futur proche dans le lymphome de Hodgkin, le cancer de l'œsophage en 1<sup>re</sup> ligne ainsi que dans le cancer du sein triple négatif métastatique en 1<sup>re</sup> ligne.

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

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

### 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience de l'introduction du pembrolizumab en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR. Il est cohérent avec la demande de remboursement.

#### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'hypothèse d'équivalence d'efficacité en termes de survie sans progression du panitumumab avec l'ensemble des traitements comparateurs, n'est pas en ligne avec les résultats d'une méta-analyse publiée par le NICE. L'absence de prise en compte de cette méta-analyse introduit une incertitude quant au positionnement de ce traitement sur la frontière d'efficience ;
- la validation interne : modèle mixte estimant les scores d'utilité présenté en analyse de référence dans le rapport technique et non intégré dans le modèle d'efficience déposé.

#### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sur un horizon temporel de 15 ans, au prix public TTC de 2 647,04 € et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience du pembrolizumab en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR conduit à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 71 753 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 1,62 pour les années de vie gagnées (AVG) et de 1,52 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 44 385 €/AVG et de 47 333 €/QALY *versus* les traitements standards.

Le paramètre ayant le plus d'influence sur le RDCR est le score d'utilité pré-progression du bras pembrolizumab. Le RDCR varie alors entre 48 752 €/QALY (+3%) pour la valeur basse du score d'utilité et 46 054 €/QALY (-2,7%) pour la valeur haute du score d'utilité. Concernant les variations des autres paramètres d'entrée du modèle, leur impact sur les résultats est inférieur à 5%.

En ce qui concerne les analyses de sensibilité probabilistes, la probabilité que pembrolizumab soit coût-efficace est de 80% à une disposition à payer de 51 000 €/QALY. Jusqu'à une disposition à payer (DAP) d'environ 45 000 €/QALY, les traitements standards maximisent le bénéfice net ; au-delà de cette DAP, pembrolizumab maximise le bénéfice net.

Cependant, certaines limites méthodologiques génèrent une incertitude sur la transposabilité de ces résultats en pratique clinique courante dont l'impact sur l'efficience est non quantifiable. En effet, la population simulée n'intégrant aucun patient de score ECOG supérieur à 1, l'efficience est alors estimée sur une population en meilleure état de santé que celle qui peut être observée en vie réelle. Ce manque de transposabilité de la population simulée, sur ce critère, peut avoir un impact non négligeable sur l'estimation de la qualité de vie et de l'efficacité relative en pratique clinique courante en plus des réserves émises sur l'estimation de ces données.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse de l'impact budgétaire a pour objectif d'évaluer l'impact sur les dépenses annuelles de l'Assurance Maladie de l'introduction de pembrolizumab sur le marché français en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve mineure détaillée dans le tableau de synthèse.

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix public du pembrolizumab, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, la mise à disposition du pembrolizumab dans la nouvelle indication revendiquée générerait un impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients avec le pembrolizumab sur un horizon temporel de 3 ans, représentant une augmentation de 110% dans cette indication.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix public de 2 647,04 € TTC, l'analyse de référence de l'efficacité de pembrolizumab en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR conduit à un RDCR de 47 333 €/QALY vs versus les traitements standards sur 15 ans.
- D'après la courbe d'acceptabilité, pembrolizumab devient la stratégie qui maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer d'environ 45 000 €/QALY. La probabilité que pembrolizumab soit coût-efficace est de 80% à un seuil de 51 000 €/QALY.
- L'incertitude entourant ces résultats est limitée compte tenu des nombreuses analyses de sensibilité présentées et confortant la robustesse des résultats.
- Les résultats sont conditionnés :
  1. à la proportion de patient ayant un score ECOG>1 qui seront traités en vie réelle. En effet, la population simulée n'intégrant aucun patient de score ECOG supérieur à 1, l'efficacité est alors estimée sur une population en meilleure état de santé que celle qui peut être observée en vie réelle, sous-estimant potentiellement le résultat ;
  2. à la durée de traitement par pembrolizumab fixée à un maximum de deux ans comme observé dans l'essai, sans que cela ne figure dans la posologie de l'AMM. Si les patients venaient à recevoir le traitement sans limite maximum de temps, le RDCR serait augmenté.
- D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition de pembrolizumab dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients, représentant une augmentation de 110% dans cette indication et dont le coût du pembrolizumab représente 76% du coût total de la prise en charge.

Le mécanisme d'action systémique des immunothérapies se traduit par une multiplication des indications dans la prise en charge des cancers dont les impacts budgétaires attendus mettent en danger la soutenabilité du système de santé et l'équité dans l'allocation des ressources. Le déploiement massif des immunothérapies dans le traitement du cancer justifierait une réflexion sur les mécanismes de régulation et de tarification de ces produits.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- la survie à long terme des patients et la proportion de patients considérés comme guéris ayant arrêté le pembrolizumab à 2 ans ;
- les données de qualité de vie.

## 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	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Absence d'analyse en sous-population, alors qu'une différence d'efficacité issue d'analyses exploratoires est observée dans différents sous-groupes.	-		
<b>Modélisation</b>			
Absence de prise en compte des patients avec un score ECOG>1, exclus de la population de l'essai Keynote-177 sans que ceux-ci ne soient exclus de la population de l'indication, ne permettant pas d'assurer la transposabilité du résultat en pratique clinique courante.	-		
L'hypothèse d'équivalence d'efficacité en termes de survie sans progression du panitumumab avec l'ensemble des traitements comparateurs n'est pas en ligne avec les résultats d'une méta-analyse publiée par le NICE. L'absence de prise en compte de cette méta-analyse introduit une incertitude quant au positionnement de ce traitement sur la frontière d'efficacité.		+	
<b>Validation</b>			
<b>Validation interne</b> : Modèle mixte estimant les scores d'utilité présenté en analyse de référence dans le rapport technique et non intégré dans le modèle d'efficacité déposé.		+	
<b>Validation externe</b> : les données présentées par l'industriel ne permettent pas de documenter de façon robuste la validité externe du modèle.	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
La méthodologie utilisée afin d'intégrer les désutilités relatives aux effets indésirables ne permet pas de capter correctement leur impact sur la qualité de vie des patients.	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée. Dans ce contexte la distribution des traitements standards observée au sein de l'essai Keynote 177, et non celle de l'étude de Kantar Health aurait été à privilégier en analyse de référence.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Analyse de sensibilité</b>			
Les différents paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité déterministe ne sont pas présentés de manière claire.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	Keytruda (Pembrolizumab), 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. La dose recommandée de Keytruda en monothérapie est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
Laboratoire	MSD
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 21/01/2021 Libellé de l'indication AMM : En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)
Indication demandée au remboursement	Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée - III
Statut particulier	NA
ATU ou RTU	NA
Prix publié au J.O. (si extension ou renouvellement)	2 647,04 € (TTC) par flacon de 100 mg de Keytruda, soit 5 294,08 € (TTC) à la dose recommandée en monothérapie de 200 mg toutes les 3 semaines
Population cible CA annuel	Population cible : 1 354 patients CA toutes indications confondues estimé au moment du dépôt : ██████ s d'euros TTC en 2020. CA toutes indications confondues estimé au moment de la phase contradictoire : ██████ d'euros TTC à la 2 <sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : ██████ €/flacon Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : 2 630 £/flacon

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

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



**Tableau 4. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif de Keytruda est le pembrolizumab.</p> <p>Pembrolizumab est une immunothérapie, développée pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs, en bloquant la liaison entre le récepteur PD-1 (programmed death-1) et ses ligands (PD-L1, PD-L2).</p> <p>Dans cette nouvelle indication, le pembrolizumab est indiqué chez les patients dont le statut tumoral est marqué par la présence de microsatellites instables (MSI). Il s'agit d'anomalies moléculaires marquant l'inactivation fonctionnelle du système MMR (dMMR : deficient mismatch repair), impliqué dans la réparation des erreurs de la réplication de l'ADN (mésappariements de l'ADN). Les tumeurs MSI sont caractérisées par une forte infiltration immunitaire témoignant de leur caractère hypermuté. Elles sont ainsi d'excellentes candidates à l'immunothérapie.</p>
Pathologie concernée	Cancer colorectal métastatique
Prise en charge thérapeutique	<p>A ce jour, il n'existe aucun traitement indiqué spécifiquement pour les patients ayant un CCRm MSI-H/dMMR. Ils sont donc traités par défaut par les traitements actuellement recommandés pour les patients ayant un CCRm. : protocoles de chimiothérapie (FOLFOX/FOLFIRI ou pour certains patients présentant un bon état général sans comorbidité importante : FOLFIRINOX/ FOLFOXIRI) le plus souvent associés à une thérapie ciblée par anti-VEGF (bévacizumab) ou anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) en l'absence de mutation RAS, tels que recommandés par les référentiels français et européen (TNCD et ESMO).</p> <p>Le choix de la stratégie thérapeutique à adopter est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications, des caractéristiques de la maladie et du statut mutationnel tumoral (BRAF et RAS en particulier).</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA, 1 <sup>er</sup> traitement spécifique des CCRm MSI-H/dMMR constitue le traitement de référence en première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevé (MSI-H) ou une défaillance du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
Évaluer l'efficacité de l'introduction du pembrolizumab en 1 <sup>re</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR	L'objectif de l'analyse est cohérent avec la demande de remboursement et les données cliniques disponibles pour le produit.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : collective	Conforme	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : durée déterminée 15 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 10 ans (RDCR +7,12%), 20 ans (RDCR -1.7%)	La durée de l'horizon temporel semble acceptable au regard de l'évolution des patients atteints de cancer colo-rectal, et semble pouvoir permettre de capter l'intégralité des bénéfices attendus pour les patients traités par Keytruda.  Les analyses de sensibilité à 10 ans et à 20 ans permettent d'explorer l'incertitude associée au choix retenu en analyse principale.	Pas de réserve
<b>Actualisation</b> : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -9,3%), 4,5% (RDCR +7,8%)	Conforme	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b> : La population de l'analyse médico-économique correspond à la population de remboursement, soit le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)  Sous-population d'analyse : NA	La population d'analyse est cohérente avec celle de la demande de remboursement.  Le forest plot présenté dans le complément C (Figure 1) montre que chez les patients de plus de 70 ans, avec un score ECOG 1, présentant des métastases hépatiques et pulmonaires, étant nouvellement diagnostiqués, présentant une mutation KRAS et ayant une localisation tumorale à gauche, l'effet traitement est non statistiquement significatif. Bien que les effectifs soient sensiblement réduits, la réalisation d'une analyse exploratoire sur les différentes sous-population aurait permis d'explorer l'incertitude des résultats du pembrolizumab dans les sous-populations concernées.	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : Le pembrolizumab</p> <p>Comparateurs : Prise en charge actuelle du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR, tous comparateurs confondus</p> <p>Le choix des comparateurs se fonde sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les recommandations françaises et européennes,</li> <li>– les résultats d'une étude menée par Kantar Health</li> <li>– la disponibilité des données cliniques dans la population d'indication pour les comparateurs.</li> </ul> <p>Dans le cancer colorectal, Kantar a sollicité l'avis de 19 spécialistes Français ayant une expertise, au travers de questionnaire spécifique du cancer permettant l'obtention d'un pool représentatif de données. La base de données Kantar Health a été consultée et une extraction a été réalisée afin de renseigner les traitements utilisés en France, en première ligne dans le cancer colorectal métastatique ainsi que leurs parts de marché respectives. L'extraction de cette base a permis d'avoir un état des lieux de la pratique française. Cette extraction se proposait de présenter les traitements reçus par les patients atteints d'un cancer colorectal en 1<sup>re</sup> ligne de traitement indépendamment du statut MSI.</p> <p>La comparaison de la répartition des patients du bras de traitements standards selon l'étude KANTAR et l'essai KEYNOTE 177 est présentée dans le Tableau 5</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Répartition des traitements du bras standard à partir de KEYNOTE-177 (RDCR +8%).</i></p>	<p>La méthode de sélection des comparateurs est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Modélisation</b></p> <p><b>Population simulée</b> : La population simulée correspond à la population de l'indication revendiquée pour le remboursement, à savoir les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)</p> <p>Les caractéristiques de la population simulée sont détaillées dans le complément C, Tableau 6.</p>	<p>La population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse.</p> <p>La HAS précise que l'utilisation en première ligne d'une thérapie ciblée est recommandée uniquement chez les patients non résécables d'emblée.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Analyse de la représentativité :</b> La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de l'étude de Tougeron et al.. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le complément C Tableau 7.</p> <p>L'étude de Tougeron et al. est une étude rétrospective française multicentrique dont l'objectif principal était de documenter la survie-sans-progression en première ligne de traitement chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR. Au total, 342 patients ont été inclus sur la période 2007-2017, dont 220 recevant une première ligne de traitement.</p> <p>D'après l'industriel, la population française de l'étude Keynote 177 était légèrement plus jeune et avec un meilleur statut ECOG, les autres caractéristiques étaient semblables.</p>	<p>L'analyse de la représentativité est bien documentée et acceptable. Cependant, une différence notable est présente sur le statut ECOG. L'essai a été mené, classiquement, sur des patients de score ECOG 0-1 ce qui n'est pas représentatif de la vie réelle. De plus, il réside une incertitude concernant l'effet traitement chez les patients de score ECOG &gt;1 (Figure 1). En l'absence d'analyse exploratoire réalisée sur cette sous-population l'incertitude sur la transposabilité du résultat en pratique clinique courante n'est pas quantifiable.</p> <p>Dans ce contexte, la transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celles de la population qui sera traitée en France n'est pas complètement assurée.</p> <p>D'après l'étude de Tougeron et al., les patients avec un score ECOG&gt;1 pourraient représenter 19% de la population d'analyse.</p>	Réserve mineure
<p><b>Modèle :</b> Semi-Markov non homogène à 3 états de santé</p> <p><b>États du modèle :</b> le modèle comporte trois états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'état de santé « pré-progression » regroupe les patients qui n'ont toujours pas progressé ou décédé à la suite de leur traitement de première ligne</li> <li>- L'état de santé « post-progression » regroupe les patients qui ont progressé à la suite de leur traitement de première ligne et qui ne sont pas encore décédés</li> <li>- Tous les patients décédés depuis n'importe lequel des états de santé précédents transitionnent vers l'état de santé « décès »</li> </ul> <p>La structure du modèle est présentée dans le complément C, Figure 2.</p> <p>L'industriel justifie la structure et la typologie du modèle au regard de l'immaturation des données disponibles ainsi que la prise en compte du temps dans les différents états de santé.</p> <p><i>Analyse exploratoire : Modèle de survie partitionnée (RDCR -13%)</i></p>	<p>La structure et la typologie du modèle utilisée est acceptable au regard de l'histoire naturelle de la maladie, et des données disponibles pour renseigner l'évolution des patients. La HAS souligne la qualité de l'argumentation du choix du modèle.</p>	Pas de réserve
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables :</b> Le modèle prend en compte les EIs d'intérêt particulier d'une fréquence de plus de 5%, de grade 3+, dans l'un des bras de traitements, observés dans l'essai Keynote-177. L'impact sur l'utilité et les coûts est modélisé en une fois lors du premier cycle du modèle.</p> <p><b>Durée de traitement :</b> Ces données sont directement issues des durées de traitement observées dans l'étude Keynote 177 (13,3 mois pour pembrolizumab et de 8 mois pour</p>	<p>La prise en compte des effets indésirables est acceptable. La HAS souligne que l'analyse de sensibilité intégrant un seuil à 2% pour les EIs (soit 100% des EIs intégrés) diminue le RDCR de 2,5% est ainsi le choix réalisé est conservateur bien que moins représentatif du profil de tolérance des produits.</p> <p>Le RCP de Keytruda dans le cancer colo-rectal ne précise aucune durée maximale. La proportion de patient arrêtant le traitement à 2 ans a été estimée à</p>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>les régimes de chimiothérapie + / - thérapie ciblée) ; elles tiennent compte de potentielles interruptions de traitement liées à la survenue d'évènements indésirables. L'analyse de référence prend en compte une durée maximale de traitement de 2 ans pour Keytruda. L'industriel précise qu'une hypothèse sans règle d'arrêt à 2 ans implique une augmentation des coûts du bras pembrolizumab sans disposer de données d'efficacité pour tenir compte du bénéfice clinique chez des patients qui seraient traités plus de 24 mois en continu.</p> <p><b>Traitement post-progression</b> : Modalisation en termes de coûts uniquement. Les traitements sélectionnés sont ceux décrits dans l'étude observationnelle de Kantar Health s'appuyant sur la pratique clinique française. La durée moyenne de la seconde ligne de traitement est estimée à partir de l'étude Keynote 177. Cette durée moyenne était équivalente entre les deux bras de l'essai</p>	<p>37% à partir de l'essai Keynote 177. Cependant, l'efficacité de pembrolizumab rapportée dans l'essai KEYNOTE 177 est basée sur une durée de traitement de 2 ans, qui est modélisée dans l'analyse de l'efficience. Il réside tout de même une incertitude quant à la proportion de patient qui arrêteront leur traitement à 2 ans en vie réelle. Cette incertitude a été évaluée au sein d'une analyse de sensibilité n'intégrant pas de durée maximale de traitement, le résultat montre une augmentation mineure du RDCR de 3,8%. Ainsi l'incertitude associée à ce choix peut être considérée comme limitée.</p> <p>La prise en compte des traitements post-progression est acceptable.</p>	
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 15 ans</p> <p>Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée ainsi une modélisation indépendante est réalisée.</li> <li>- Diminution progressive de l'effet traitement à 4 ans</li> <li>- Intégration des données extrapolées à partir de 20 semaines, les données observées des courbes de Kaplan Meier étant utilisées de 0 à 20 semaines.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : durée de simulation à 10 ans (RDCR +7,12%) et 20 ans (RDCR -1.7%)</i></p>	<p>Les choix relatifs à la gestion de la dimension temporelle sont acceptables.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</b></p> <p><b>Sources de données</b> : Les probabilités de transition entre les différents états de santé sont estimées à partir de l'essai Keynote-177. L'efficacité relative à la survie sans progression des différents traitements composant le bras comparateur a été jugé comme équivalente à partir de l'étude de Tougeron et al. Toutes les courbes extrapolées ainsi que les résultats sur les critères AIC/BIC et la synthèse des hypothèses d'extrapolation sont présentés dans le complément C.</p>	<p>Les sources de données mobilisées et la méthode d'estimation des courbes de survie sont acceptables. L'hypothèse d'équivalence d'efficacité, en termes de survie sans progression, entre les différentes chimiothérapies à partir de l'étude Tougeron est acceptable. Cependant la méta-analyse réalisée par le NICE montre une différence statistiquement significative, sur un critère composite intégrant la progression et le décès, du panitumumab avec le</p>	<p>Réserve importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– Temps jusqu'à progression (TTP représentant la probabilité de passer de l'état pré à post-progression) :</p> <p>Les données de l'essai sont extrapolées à partir de 20 semaines. L'industriel a sélectionné la fonction paramétrique en se fondant sur la qualité de l'ajustement statistique AIC/BIC. L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée, une extrapolation indépendante des 2 bras de traitement a été réalisée, via l'application d'une fonction exponentielle.</p> <p>– Survie sans progression (SSP représentant la probabilité de rester dans l'état pré-progression) :</p> <p>Les données de l'essai sont extrapolées à partir de 20 semaines. L'industriel a sélectionné la fonction paramétrique en se fondant sur la qualité de l'ajustement statistique AIC/BIC. L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée, une extrapolation indépendante des 2 bras de traitement a été réalisée, via l'application d'une fonction exponentielle.</p> <p>– Survie post progression (SPP représentant la probabilité de rester dans l'état post-progression) :</p> <p>Les courbes de Kaplan-Meier (KM) montrent une survie post-progression équivalente, que le patient ait progressé après un traitement de première ligne par pembrolizumab ou par régime de chimiothérapie ± thérapie ciblée. Pour éviter tout biais du fait du taux important de cross-over dans le bras comparateur (76%), les données de SPP disponibles pour les patients initialement traités par pembrolizumab ont été exploitées pour les deux bras de comparaison du modèle. Cette approche est cohérente avec les données de la littérature. De plus, afin d'être représentatif de la pratique clinique courante l'analyse de référence présentée prend en compte les seuls traitements disponibles et recommandés en France actuellement en seconde ligne de traitement afin d'avoir une approche homogène entre les coûts et l'efficacité. A l'instar des autres données cliniques incluses dans le modèle, les données de SPP du bras pembrolizumab ont été extrapolées par le biais de modèles paramétriques, via l'application d'une fonction Weibull, jugée comme la plus cliniquement plausible, en effet ce modèle présente moins de 10% de patients en vie à 20 ans.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Courbes paramétriques – SSP et TTP distribution Weibull (RDCR -3.48%) ; Courbes paramétriques – SPP distribution Log-normale (RDCR +4.29%) ; Courbes paramétriques – SPP distribution Log-normale étude Tougeron et al (RDCR -0.78%) ; Données post-progression prises indépendamment dans chaque bras (coûts de 2nde ligne à partir des données KANTAR) (RDCR -14,2%) ; Données</i></p>	<p>bevacizumab. Ainsi, l'intégration des données de cette méta-analyse aurait été à privilégier. Bien que seul 10% des patients soient traités par le panitumumab, une incertitude réside quant au positionnement de ce traitement sur la frontière d'efficience.</p> <p>De plus, le bras comparateur de l'essai Keynote 177 n'intègre pas le panitumumab qui semble avoir une meilleure efficacité que le reste des chimiothérapies. Dans ce contexte l'efficacité du bras comparateur pourrait être sous-estimée et l'estimation de l'effet du pembrolizumab ainsi augmentée.</p> <p>L'ensemble des choix méthodologiques a été testé au travers de nombreuses analyses de sensibilité permettant de documenter de manière complète l'incertitude entourant ces choix et justifiant les choix réalisés en analyse de référence.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>post-progression prises indépendamment dans chaque bras dans les conditions de l'essai (RDCR -53,7%).</i></p>		
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables :</b> Sélection sur la fréquence (&gt;5%) dans l'essai Keynote-177. La tolérance des différents traitements composant le bras comparateur a été jugé comme équivalente. La liste des EI et leur fréquence hebdomadaire sont présentées dans le complément C, Tableau 13.</p> <p><b>Durée de traitement :</b> utilisation des courbes de TOT (<i>time on treatment</i>) obtenues pour chaque comparateur à partir de l'étude Keynote-177. Avec une durée maximale de traitement de 2 ans pour pembrolizumab et un suivi médian de 27,6 mois dans l'étude Keynote 177, les courbes de Kaplan-Meier de ce bras de traitement sont complètes ; elles ont été directement utilisées dans le modèle pour documenter la durée de traitement des patients traités par pembrolizumab en première ligne en appliquant une durée maximale de traitement de 2 ans.</p> <p>Pour les autres traitements de première ligne, la durée de traitement observée dans l'étude Keynote 177 a été exploitée, tous comparateurs confondus. Ces traitements n'ayant pas de durée maximale, les durées observées dans l'étude Keynote 177 ont été extrapolées par le biais de courbes paramétriques. Le choix du modèle paramétrique a un impact minimal sur les résultats puisque les données de durée de traitement étaient relativement complètes pour le bras comparateur de l'essai, avec une courbe de Kaplan-Meier descendant en dessous de 10%. Le modèle Exponentiel, présentant les meilleures qualités d'ajustement statistiques (AIC/BIC), a été retenu (Tableau 14, Figure 8).</p> <p><b>Traitements post-progression :</b> Absence de prise en compte des effets des traitements post-progression sur la survie. La proportion de patients recevant un traitement post-progression est issue de l'étude Keynote 177, elle est homogène entre les 2 bras est estimée à 77%.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Seconde ligne – 60,0% de patients traités après pembrolizumab (RDCR : -4.76%) ; Seconde ligne – Exclusion des coûts de la seconde ligne (RDCR : -0.55%)</i></p>	<p>La méthode d'estimation des événements intercurrents est acceptable. L'hypothèse d'équivalence de tolérance des traitements comparateurs est documentée à partir de données de la littérature et est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>

## Validation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Validation interne</b> : contrôle qualité du modèle Excel réalisé par un évaluateur non en charge du développement du modèle (vérification des données d'entrée et validation de la programmation).</p> <p><b>Validation externe</b> : La validité externe du présent modèle a été évaluée à partir de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La comparaison des résultats du bras comparateur (SSP, tolérance, durée de traitement) à ceux publiés pour les différents protocoles de chimiothérapie ± thérapie ciblée</li> <li>– L'exploitation des données de Tougeron et al. pour extrapoler la survie post-progression dans le modèle de transition et la survie globale du bras comparateur dans le modèle de survie partitionnée</li> <li>– L'exploitation des résultats de l'analyse finale afin de valider les extrapolations</li> </ul> <p>Les différentes comparaisons sont détaillées et présentées dans le Tableau 25 du complément C.</p> <p><b>Validation croisée</b> : Aucune donnée de modélisation à ce jour disponible dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) permettant de mener une validation croisée.</p>	<p><b>Validation interne</b></p> <p>Lors de l'échange technique, un modèle mixte avait été demandé pour l'estimation des scores d'utilité. Le modèle a été réalisé et présenté par l'industriel mais n'a pas été intégré dans le modèle déposé en analyse de référence (ce qui a pourtant été écrit dans le rapport technique de l'efficacité). De plus, le modèle mixte présenté fournit des résultats dont la plausibilité clinique questionne, montrant une utilité supérieure dans l'état post-progression par rapport à l'état pré-progression sans discussion de l'industriel sur ce point. Cette incohérence questionne sur la validité interne du modèle mixte. La manière dont ont été intégrées les variables au sein du modèle pourrait être la source de cette incohérence.</p> <p><b>Validation externe</b></p> <p>La HAS rappelle que la comparaison des résultats d'efficacité du bras comparateur observé dans l'essai avec les données publiées de Tougeron et al. ne constitue pas une validité externe mais permet d'évaluer la transposabilité du bras comparateur à la pratique clinique courante. Cette analyse ne permet pas de valider les extrapolations du modèle au-delà de la période d'observation de l'essai.</p> <p>L'analyse intégrant les données de survie post-progression de Tougeron et al présente une diminution du RDCR de 1% par rapport à l'analyse de référence, confirmant la validité externe des données de survie post-progression.</p> <p>L'exploitation des résultats de l'analyse finale, avec un suivi médian de 45 mois (3,75 ans) permettent la validation externe du modèle jusqu'à ce suivi. Dans ce contexte, et à un horizon temporel de 15 ans, il réside une incertitude quant à la validité externe des résultats sur le critère de la survie sans progression au-delà de la période d'observation.</p>	<p>Réserve importante</p> <p>Réserve mineure</p>
<b>Estimation de l'utilité</b>		
<p><b>Sources de données</b> : recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-3L. Les scores ont été valorisés sur la matrice française</p> <p>Application de scores de désutilité sur les EI : oui</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p>	<p>L'analyse de référence n'est pas réalisée à partir des données d'utilité estimées à partir d'un modèle mixte. Le modèle mixte présenté (Tableau 15) estime des scores d'utilités en post-progression supérieurs à ceux de l'état pré-</p>	



Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
<b>Etat de santé</b>	<b>Utilité</b>			
	<b>Pembrolizumab</b>	<b>Traitements standards</b>		
Etats de santé (valeurs d'utilité associées aux états de santé)				
<b>Pré-progression</b>	0,861	0,722	Keynote-177	Réserve mi-neure
<b>Post-progression</b>	0,811			
<p><i>Analyses de sensibilité : Utilisation d'un score d'utilité commun pré-progression à l'ensemble des comparateurs (incluant pembrolizumab) (0,843) (RDCR : +7.99%) ; Test d'une baisse de l'utilité du patient au cours du temps en fonction de son âge (RDCR : +1.64%) ; désutilité issue de la littérature (RDCR : -3,9%).</i></p>				
			<p>progression ne rendant ainsi pas possible l'interprétation des résultats. Dans ce contexte l'incertitude relative à ce choix n'est pas quantifiable.</p> <p>Les désutilités intégrées dans le modèle sont issues de l'étude Keynote 177. La collecte des questionnaires de qualité de vie a été réalisée à différents temps, à savoir à chaque cycle de traitement, et non spécifiquement au moment de la survenue de l'évènement indésirable. Ainsi, l'étude Keynote 177 ne permet pas de documenter la désutilité spécifique à chacun des effets indésirables. L'analyse de sensibilité intégrant des données de désutilités spécifiques à chaque effet indésirable, montre une diminution du RDCR de 4%. Ainsi, bien que l'impact soit limité, la méthodologie présentée ne permet pas de capter correctement l'impact des Els sur la qualité de vie des patients.</p>	

#### Estimation des coûts

La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C, du Tableau 24.

Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2019. Une actualisation des coûts en €2019 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé issu du site de l'INSEE a été réalisée pour les données ne disposant pas de valorisation disponible pour l'année 2019.

**Coûts d'acquisition des traitements** : les coûts d'acquisition des traitements dispensés en ville ainsi que ceux des traitements inscrits à la liste en sus sont basés sur les tarifs (PPTTC) de l'Assurance Maladie. L'industriel a ajouté les honoraires de dispensations pour les médicaments disponibles en ville (Tableau 16). Pour les chimiothérapies à base de 5-FU, irinotécan ou oxaliplatine, le coût du traitement est inclus dans le GHS considéré pour l'administration (plus de détails sont présentés dans le complément C).

**Administration des traitements** : L'industriel applique dans son modèle, des coûts d'administration uniquement pour les traitements administrés par voie intraveineuse. Valorisation via ENC 2018. Un coût de transport aller/retour est appliqué à chaque administration (plus de détails est présenté dans le complément C).

**Suivi médical** : Le modèle considère les coûts de suivi liés à la pathologie à chaque stade. La nature et la fréquence des ressources relatives au suivi se basent sur l'avis d'expert. La valorisation a été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, tarif

#### Coût d'acquisition des traitements

Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée. Dans ce contexte la distribution des traitements standards observée au sein de l'essai Keynote 177 aurait été à privilégier en analyse de référence. De plus, l'analyse de sensibilité réalisée montre une augmentation du RDCR de 8%, bien que limité, un choix conservateur aurait dû être réalisé.

Réserve mi-neure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>CCAM et TNB. Le détail du calcul du coût du suivi médical est présenté dans le complément C.</p> <p><b>Événements indésirables :</b></p> <p>L'industriel a fait le choix de considérer que tous les EI donnaient lieu à une hospitalisation faisant appel à un transport sanitaire.</p> <p>Le coût associé aux événements indésirables est appliqué en une seule fois, au moment de l'entrée du patient dans le modèle, et ce pour chacun des comparateurs en 1<sup>ère</sup> ligne en multipliant la fréquence de survenue des EI pour chaque comparateur.</p> <p>Les coûts ont été valorisés via l'ENC 2018 (Tableau 20).</p> <p>Les événements indésirables des lignes ultérieures de traitement n'ont pas été collectés au cours de l'essai clinique, hormis ceux survenus chez les patients traités par pembrolizumab à la suite d'un cross over.</p> <p><b>Transport sanitaire :</b> l'industriel a pris en compte les coûts de transport sanitaire pour les trajets vers et de l'hôpital, dans les cas d'événements indésirables graves, ou dans les cas de séjours hospitaliers pour administration de traitements intraveineux (Tableau 21)</p> <p><b>Coût de la résection chirurgicale :</b> La proportion de patients pouvant bénéficier de la résection chirurgicale de leurs métastases a été estimée, à partir de l'essai KEYNOTE-177, à 9,2% pour pembrolizumab et à 8,4% pour les autres traitements. Selon les données de la littérature 1,6 résections sont réalisées en moyenne par patient et cette fréquence a été considérée dans le modèle.</p> <p>Par simplicité, le coût de la résection chirurgicale a été calculé en faisant une moyenne pondérée des coûts des résections de métastases hépatiques et pulmonaires en considérant 70% de résection pour métastases hépatiques et 30% de résection métastases pulmonaires. Le coût a été appliqué pour l'ensemble des résections, à l'entrée du patient dans le modèle. Ce coût a été estimé en valorisant l'ensemble des séjours hospitaliers ayant comme acte classant une résection hépatique ou pulmonaire ; cette valorisation s'est appuyée sur les données 2019 du PMSI. L'industriel a estimé un coût de résection chirurgical moyen de 11 489 € (Tableau 19).</p> <p><b>Traitements de deuxième ligne :</b></p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>La proportion de patients bénéficiant d'une seconde ligne de traitement est issue du bras comparateur de l'étude Keynote 177. Ainsi, l'industriel a considéré dans son modèle que 76,7% des patients progressant après un traitement standard de première ligne (chimiothérapie +/- thérapie ciblée) bénéficieraient d'une seconde ligne de traitement. En l'absence de différence statistiquement significative la fréquence de recours à une seconde ligne de traitement du bras comparateur a été appliquée pour le bras pembrolizumab.</p> <p>L'industriel s'est basé sur les parts de marché établies par l'étude KANTAR afin de déterminer la répartition des protocoles administrés en deuxième ligne de traitement. Du fait de l'indisponibilité d'encorafenib au moment de l'étude de marché, et compte tenu du fait que le protocole de l'association de ce dernier au cétuximab est l'unique option thérapeutique spécifique aux patients BRAF-mutés, il a été supposé qu'encorafenib bénéficierait de ■% des parts de marchés dans la population BRAF (Tableau 22).</p> <p>Au même titre que les autres traitements de première ligne, il est attendu que la plupart (■%) des patients rechutant sous pembrolizumab qui présentent la mutation BRAF (25%) reçoivent encorafenib comme traitement de seconde ligne. Chez les autres patients recevant un traitement de seconde ligne (hors encorafenib), les parts de marché établies par l'étude KANTAR (première ligne) ont été retenues (Tableau 23).</p> <p><b>Soins de fin de vie :</b> l'industriel s'est appuyé sur l'étude de Tanguy-Melac et al. afin d'estimer les coûts de fin de vie. Cette étude a estimé les coûts de la prise en charge médicale des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique durant les douze mois précédant la survenue du décès. Ce travail a permis d'estimer qu'un surcoût de 10 006€ était mobilisé les 12 mois précédant le décès du patient. Ce coût étant appliqué en une fois au décès du patient.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : le prix (TTC) du flacon 100 mg de pembrolizumab, avec des baisses de prix testées de ■% (RDCR : -33.98%), ■% (RDCR : -54.37%) et - ■% (RDCR : -67.97%); absence de durée maximale (RDCR : +3.92%); traitement jusqu'à progression (RDCR : -25.17%); Intensité relative de dose (Relative dose intensity ; RDI) 100% (RDCR : -0.50%); hypothèse de partage des flacons (RDCR : +2.38%); 60% de patients traités par une 2<sup>nd</sup> ligne de traitement après pembrolizumab (RDCR : -4.76%); exclusion des coûts de la seconde ligne (RDCR : -0.55%); répartition des traitements du bras standard à partir de KEYNOTE-177 (RDCR : +7,97%) ; Prise en compte des Els survenant chez au moins 2% des patients, Ajustement de la fréquence des Els par le biais d'un ratio, Utilisation des coûts de prise en</i></p>		

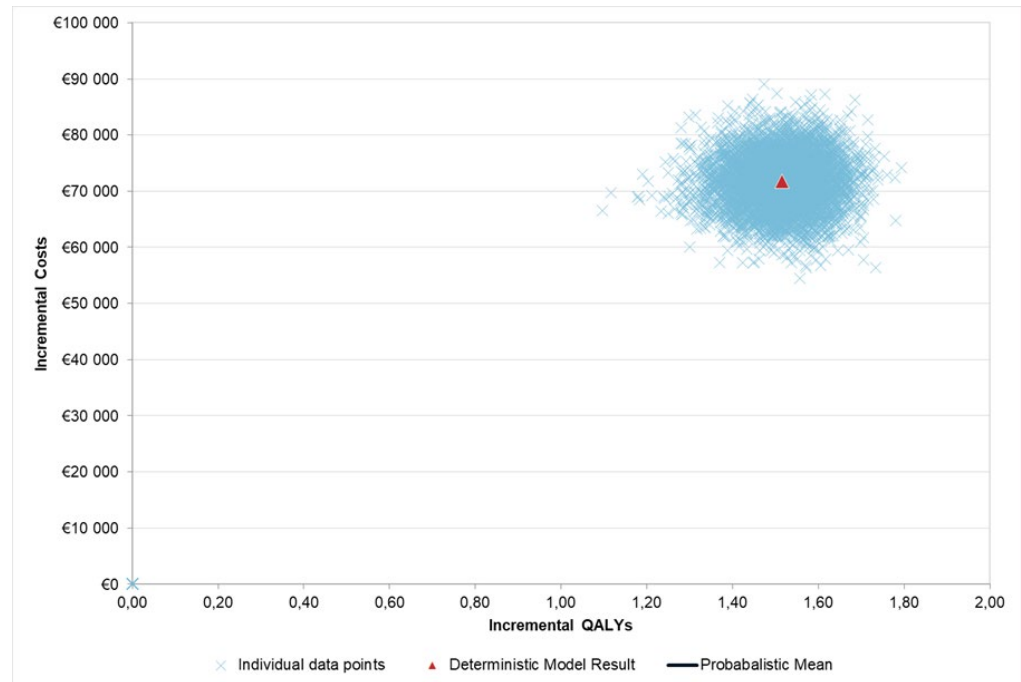
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>charge des EIs publiés dans la littérature ; 60,0% de patients bénéficiant d'une 2nd ligne après progression sous pembrolizumab (fréquence issue de l'étude Keynote 177) (RDCR : -4.76%) ; Exclusion des coûts associés à la seconde ligne de traitement (RDCR : -0.55%).</i></p>		
Analyse de l'incertitude		
<p><b>Choix structurants et modélisation</b> : horizon temporel, taux d'actualisation, le prix de pembrolizumab (PPTTC), les courbes paramétriques retenues pour extrapoler les données de survie sans progression, temps jusqu'à progression, survie post-progression et survie globale, les hypothèses relatives à l'estimation des coûts de traitement, les hypothèses relatives à la seconde ligne de traitement, les hypothèses relatives à l'inclusion des évènements indésirables dans le modèle, l'approche d'estimation des valeurs d'utilité, les hypothèses sur la répartition des traitements de 1L et les hypothèses sur les traitements post-progression (cf. ci-dessus pour le détail).</p> <p><b>Analyse déterministe sur les paramètres</b> : bornes arbitraires (+/- 20%) et bornes des IC95%. Variables testées : fréquences et durée des EI, scores d'utilité, intensités de dose relative, fréquence de résection chirurgicale, coûts.</p> <p><b>Analyse probabiliste</b> (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paramètres d'efficacité des différentes distributions paramétrique</li> <li>- Probabilité de transition entre chaque état de santé : distribution Beta</li> <li>- Evènements indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilité : distribution Beta</li> <li>• Durée de résolution : distribution normale</li> </ul> </li> <li>- Scores d'utilité et désutilités : distribution Beta</li> <li>- Intensité de dose : distribution Beta</li> <li>- Chirurgie : distribution Beta</li> <li>- Coûts : distribution normale</li> </ul>	<p>La méthode présentant les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>

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

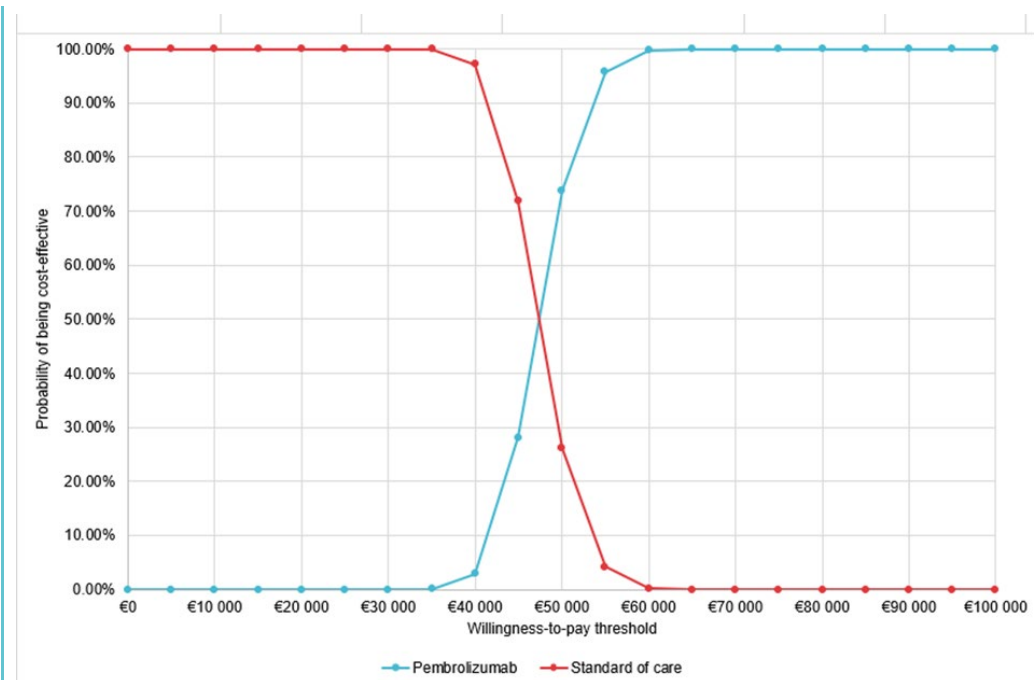
Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée				
Résultats d'efficacité exprimés en années de vie gagnées et en QALYs cumulés par patient						Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur les résultats				
Résultats de santé		Pembrolizumab	Prise en charge actuelle				Pembrolizumab	Prise en charge actuelle	Différentiel	
<b>Années de vie</b>										
Sans progression		2.918	1,111			<b>Coût moyen</b>	€138 323	€66 331	€71 792	
Après progression		1.810	2,000			<b>AVG moyen</b>	4.744	3.133	1.611	
Total		4.728	3,111			<b>QALY moyen</b>	3.819	2.306	1.513	
Différentiel Pembrolizumab versus comparateur			1,62			<b>RDCR moyen (coût/AVG)</b>			€44 564	
<b>QALYs</b>						<b>RDCR moyen (coût/QALY)</b>			€47 451	
Sans progression		2.512	0.901			<b>Abréviations : LY, life year ; QALY, quality-adjusted life year ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat.</b>				
Après progression		1.307	1.444							
Désutilité Els		-0.011	-0.053							
Total		3.808	2.292							
Différentiel Pembrolizumab versus comparateur			1,516							
Abréviations : EI, évènement indésirable ; QALY, quality-adjusted life year.										
<b>Frontière d'efficience de l'analyse de référence (coût/LY ; coût/QALY)</b>						<b>Plan coût-efficacité</b>				
Stratégie	Coûts	AVGs	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	À l'issue des 5 000 simulations, le RDCR moyen du pembrolizumab est estimé à 47 451 €/QALY versus 47 333 €/QALY pour l'analyse de référence.				

Prise charge actuelle	en	€66 331	3,111	2,292		
Pembro-lizumab		€138 084	4.728	3.808	€44 385	€47 333

Abréviations : LY, life year ; QALY, quality-adjusted life year ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat.



La probabilité de 80% pour le pembrolizumab d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 51 000 €/QALY.

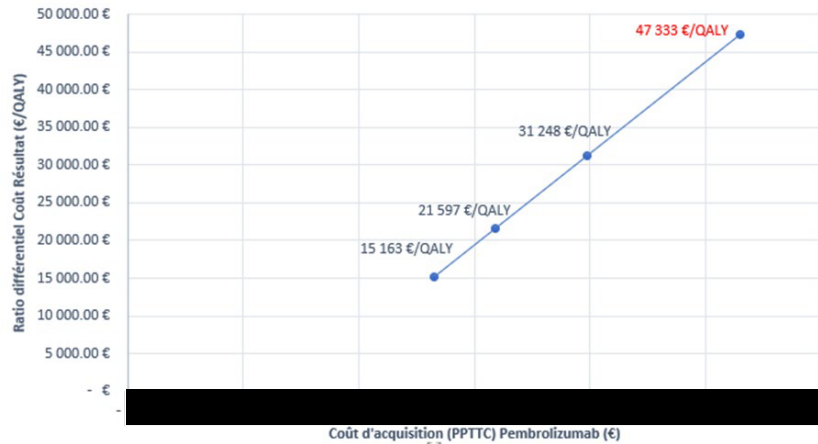


### Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR de pembrolizumab versus prise en charge actuelle – selon le prix par cure de pembrolizumab

Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (coût/LY ; coût/QALY) selon le prix de pembrolizumab

Stratégie	Coûts	LYs	QALYs	RDCR (€/LY)	RDCR (€/QALY)
<b>Analyse de référence</b>					
Prise charge actuelle	en €66 331	3,111	2,292		

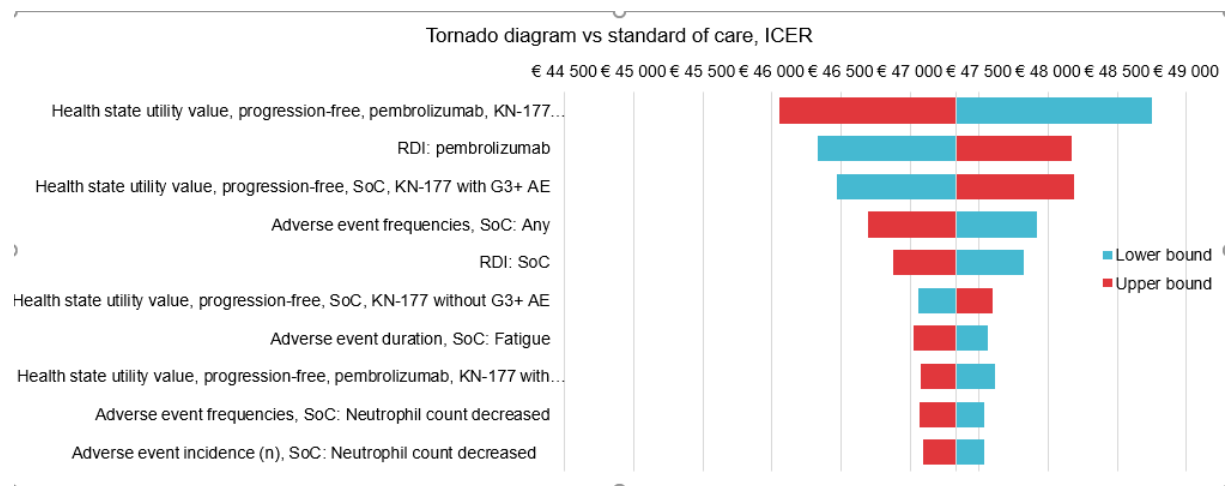


Pembro- lizumab	€138 084		3.808	€44 385	€47 333
		4.728			
<b>■ % au prix de pembrolizumab</b>					
Prise charge en actuelle	€66 331	3,111	2,292		
Pembro- lizumab	■	4.728	3.808	€29 301	€31 248
<b>■ % au prix de pembrolizumab</b>					
Prise charge en actuelle	€66 331	3,111	2,292		
Pembro- lizumab	■	4.728	3.808	€20 251	€21 597
<b>■ % au prix de pembrolizumab</b>					
Prise charge en actuelle	€66 331	3,111	2,292		
Pembro- lizumab	■	4.728	3.808	€14 218	€15 163
Abréviations : LY, life year ; QALY, quality-adjusted life year ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat.					



## Analyse de l'incertitude

### Analyse de sensibilité déterministe



### Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyses de sensibilité – modèle de transition	RDCR de pembrolizumab versus prise en charge actuelle	
	Valeur	% variation versus référence
Analyse de référence	€47 333	
Horizon temporel 10 ans	€50 703	+7.12%
Horizon temporel 20 ans	€46 508	-1.74%
Actualisation 0%	€42 937	-9.29%
Actualisation 4,5%	€51 027	7.80%
Prix de pembrolizumab █████	€31 248	-33.98%

Prix de pembrolizumab [REDACTED]	€21 597	-54.37%
Prix de pembrolizumab [REDACTED]	€15 163	-67.97%
Courbes Weibull SSP et TTP	€45 686	-3.48%
Courbes SPP log normal	€49 363	+4.29%
Courbes SPP Tougeron et al.	€46 966	-0.78%
Pas de durée max. 2 ans pour pembrolizumab	€49 187	+3.92%
Traitement jusqu'à progression	€35 420	-25.17%
RDI 100%	€47 097	-0.50%
Partage de flacons	€48 462	+2.38%
60% de seconde lignes pour pembrolizumab	€45 078	-4.76%
Exclusion de la 2 <sup>de</sup> ligne	€47 073	-0.55%
Cout EI littérature	€48 562	+2.60%
Ratio pour tenir compte de l'ensemble des EIs	€40 543	-14.35%
Seuil - EI survenant chez 2% des patients	€46 071	-2.67%
Même score d'utilité pré-progression	€51 115	+7.99%
Ajustement utilité sur l'âge	€48 110	+1.64%
Répartition des traitements de 1 <sup>re</sup> ligne à partir de la KEYNOTE 177	€51 106	+7,97%
Désutilité à partir de la littérature	€45 492	-3,9%
Efficacité post- progression indépendante pour chaque bras + répartition des traitements ultérieurs à partir de KANTAR	€54 034	-14,2%
Conditions de l'essai : Efficacité post- progression indépendante pour chaque bras + répartition des traitements ultérieurs à partir de KEYNOTE-177	€21 480	-53,7%

Abréviations : EI, évènement indésirable ; SPP, survie post-progression ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat ; RDI, relative dose intensity ; SSP, survie sans progression ; TTP, temps jusqu'à progression.

Principales variables sources d'incertitude statistique

Paramètres	Borne basse	Borne haute	Variation RDCR
<b>RDCR de référence : €47 333</b>			
Utilité estimée en pré-progression pour le pembrolizumab, sans EI	€48 752	€46 054	€2 698
Intensité de dose relative : pembrolizumab	€46 333	€48 173	€1 840
Utilité estimée en pré-progression pour les traitements standards, avec EI	€46 468	€48 190	€1 723
Fréquences EI	€47 921	€46 697	€1 224
Intensité de dose relative : Traitements standards	€47 825	€46 876	€949
Utilité estimée en pré-progression pour les traitements standards, sans EI	€47 058	€47 599	€541
Durée des EI, traitements standards : Fatigue	€47 560	€47 027	€534
Utilité estimée en pré-progression pour le pembrolizumab, avec EI	€47 612	€47 082	€530
Fréquence des EI ; Traitement standard : Diminution des neutrophiles	€47 535	€47 065	€470
Incidence des EI ; Traitement standard : Diminution des neutrophiles	€47 538	€47 097	€441



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																								
Analyse de sensibilité : 4% de taux de positivité au test MSI et 8% de taux de positivité au test MSI																																										
<b>Identification des comparateurs</b>																																										
Scenarios comparés : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Monde sans pembrolizumab : traitements standards seuls</li> <li>– Monde avec pembrolizumab : Pembrolizumab et traitement standards</li> </ul>	La définition des scenarios est conforme.	Pas de réserve																																								
<b>Estimations des parts de marché</b>																																										
Sources : hypothèses de l'industriel (prévisions internes), distributions des traitements standard à partir de l'étude de marché KANTAR HEALTH	Les hypothèses d'évolution des parts de marché sont acceptables.	Pas de réserve																																								
<b>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans le pembrolizumab</b>																																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 16.6%;">Année 1</th> <th style="width: 16.6%;">Année 2</th> <th style="width: 6.8%;">Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Pembrolizumab</b></td> <td style="text-align: center;"><b>0%</b></td> <td style="text-align: center;"><b>0%</b></td> <td style="text-align: center;"><b>0%</b></td> </tr> <tr> <td><b>Traitement standards</b></td> <td style="text-align: center;"><b>100%</b></td> <td style="text-align: center;"><b>100%</b></td> <td style="text-align: center;"><b>100%</b></td> </tr> <tr> <td><b>Bi-chimiothérapie (5-FU) seule</b></td> <td style="text-align: center;">11,7%</td> <td style="text-align: center;">11,7%</td> <td style="text-align: center;">11,7%</td> </tr> <tr> <td><b>Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab</b></td> <td style="text-align: center;">38,6%</td> <td style="text-align: center;">38,6%</td> <td style="text-align: center;">38,6%</td> </tr> <tr> <td><b>Bi-CT (5-FU) + Cétuximab</b></td> <td style="text-align: center;">25,1%</td> <td style="text-align: center;">25,1%</td> <td style="text-align: center;">25,1%</td> </tr> <tr> <td><b>Bi-CT (5-FU) + Panitumumab</b></td> <td style="text-align: center;">10,2%</td> <td style="text-align: center;">10,2%</td> <td style="text-align: center;">10,2%</td> </tr> <tr> <td><b>Tri-CT (5-FU) + Bévacicumab</b></td> <td style="text-align: center;">4,7%</td> <td style="text-align: center;">4,7%</td> <td style="text-align: center;">4,7%</td> </tr> <tr> <td><b>Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab</b></td> <td style="text-align: center;">6,9%</td> <td style="text-align: center;">6,9%</td> <td style="text-align: center;">6,9%</td> </tr> <tr> <td><b>Capécitabine + Bévacicumab</b></td> <td style="text-align: center;">2,8%</td> <td style="text-align: center;">2,8%</td> <td style="text-align: center;">2,8%</td> </tr> </tbody> </table>		Année 1	Année 2	Année 3	<b>Pembrolizumab</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>Traitement standards</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>Bi-chimiothérapie (5-FU) seule</b>	11,7%	11,7%	11,7%	<b>Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab</b>	38,6%	38,6%	38,6%	<b>Bi-CT (5-FU) + Cétuximab</b>	25,1%	25,1%	25,1%	<b>Bi-CT (5-FU) + Panitumumab</b>	10,2%	10,2%	10,2%	<b>Tri-CT (5-FU) + Bévacicumab</b>	4,7%	4,7%	4,7%	<b>Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab</b>	6,9%	6,9%	6,9%	<b>Capécitabine + Bévacicumab</b>	2,8%	2,8%	2,8%		
	Année 1	Année 2	Année 3																																							
<b>Pembrolizumab</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>																																							
<b>Traitement standards</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>																																							
<b>Bi-chimiothérapie (5-FU) seule</b>	11,7%	11,7%	11,7%																																							
<b>Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab</b>	38,6%	38,6%	38,6%																																							
<b>Bi-CT (5-FU) + Cétuximab</b>	25,1%	25,1%	25,1%																																							
<b>Bi-CT (5-FU) + Panitumumab</b>	10,2%	10,2%	10,2%																																							
<b>Tri-CT (5-FU) + Bévacicumab</b>	4,7%	4,7%	4,7%																																							
<b>Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab</b>	6,9%	6,9%	6,9%																																							
<b>Capécitabine + Bévacicumab</b>	2,8%	2,8%	2,8%																																							
<b>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec le pembrolizumab</b>																																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 16.6%;">Année 1</th> <th style="width: 16.6%;">Année 2</th> <th style="width: 6.8%;">Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Année 1	Année 2	Année 3																																						
	Année 1	Année 2	Année 3																																							

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Pembrolizumab	■	■	■		
Traitement standards	■	■	■		
Bi-chimiothérapie (5-FU) seule	■	■	■		
Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab	■	■	■		
Bi-CT (5-FU) + Cétuximab	■	■	■		
Bi-CT (5-FU) + Panitumumab	■	■	■		
Tri-CT (5-FU) + Bévacicumab	■	■	■		
Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab	■	■	■		
Capécitabine + Bévacicumab	■	■	■		

#### Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficience.  
 Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective Assurance Maladie de l'AIB.

*Analyse de sensibilité : le prix (TTC) du flacon 100 mg de pembrolizumab, avec des baisses de prix testées de -25%, -40% et -50% ; absence de durée maximale ; traitement jusqu'à progression ; RDI 100% ; hypothèse de partage des flacons ; 60% de patients traités par une 2nd ligne de traitement après pembrolizumab ; exclusion des coûts de la seconde ligne ; prise en compte des Els survenant chez au moins 2% des patients, Ajustement de la fréquence des Els par le biais d'un ratio, Utilisation des coûts de prise en charge des Els publiés dans la littérature*

Acceptable

Pas de réserve

#### Analyses de sensibilité

##### Analyse de sensibilité déterministe

- Variation de +/-20% de différents paramètres.

Les différents paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité déterministe ne sont pas présentés de manière claire.

Réserve mineure

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

#### Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Effectif des populations (population totale sur 3 ans)

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Scénario sans KEYTRUDA</b>				
Bi-chimiothérapie (5-FU) seule	■	■	■	■
Bi-CT (5-FU) + Bevacizumab	■	■	■	■
Bi-CT (5-FU) + Cetuximab	■	■	■	■
Bi-CT (5-FU) + Panitumumab	■	■	■	■
Tri-CT (5-FU) + Bevacizumab	■	■	■	■
Bi-CT (capecitabine) + Bevacizumab	■	■	■	■
Capecitabine + Bevacizumab	■	■	■	■
<b>Total</b>	1 354	1 354	1 354	4 063
<b>Scénario avec KEYTRUDA</b>				
Bi-chimiothérapie (5-FU) seule	■	■	■	■
Bi-CT (5-FU) + Bevacizumab	■	■	■	■
Bi-CT (5-FU) + Cetuximab	■	■	■	■
Bi-CT (5-FU) + Panitumumab	■	■	■	■
Tri-CT (5-FU) + Bevacizumab	■	■	■	■
Bi-CT (capecitabine) + Bevacizumab	■	■	■	■
Capecitabine + Bevacizumab	■	■	■	■
KEYTRUDA	■	■	■	■
<b>Total</b>	1 354	1 354	1 354	4 063

Note : du fait d'arrondis dans le tableau, les totaux peuvent différer de la somme de chacune des cellules prises individuellement.

Impact budgétaire relatif à l'extension d'indication pour pembrolizumab sur 3 ans

Postes de coûts (€)	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût d'acquisition – première ligne	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration – première ligne	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi	-7 269	59 727	264 808	317 266
Coût de la 2 <sup>e</sup> ligne de traitement	666 330	-2 995 952	-5 154 875	-7 484 497
Coûts des effets indésirables	-2 750 067	-2 902 850	-2 902 850	-8 555 767
Coûts de résection chirurgicale	160 035	168 926	168 926	497 887
Coûts de fin de vie	8 239	-1 343 702	-2 417 066	-3 752 529
Total	████████	████████	████████	████████

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe

Paramètres	Borne basse	% variation	Borne haute	% variation
Pembrolizumab relative dose intensity	████████	-31%	████████	31%
Patients with MSI-H/dMMR result in 2018	████████	-20%	████████	20%



Pembrolizumab market share, new drug scenario - Year 1	██████████	-16%	██████████	16%
Pembrolizumab market share, new drug scenario - Year 2	██████████	-14%	██████████	14%
Diagnosis with localized disease with recurrence to metastatic stage in 2018	██████████	-12%	██████████	12%
Pembrolizumab market share, new drug scenario - Year 3	██████████	-6%	██████████	6%
Bi-chemotherapy + bevacizumab market share, reference scenario - Year 1	██████████	6%	██████████	-6%
Bi-chemotherapy + cetuximab market share, reference scenario - Year 1	██████████	6%	██████████	-6%
Diagnosis with metastatic disease in 2018	██████████	-4%	██████████	4%
Bi-chemotherapy + cetuximab relative dose intensity	██████████	4%	██████████	-4%
Bi-chemotherapy + bevacizumab relative dose intensity	██████████	3%	██████████	-3%
Pembrolizumab (in pembrolizumab) - outpatient	██████████	-3%	██████████	3%
Pembrolizumab - patients receiving subsequent treatment	██████████	-3%	██████████	3%

#### Analyse sur le prix

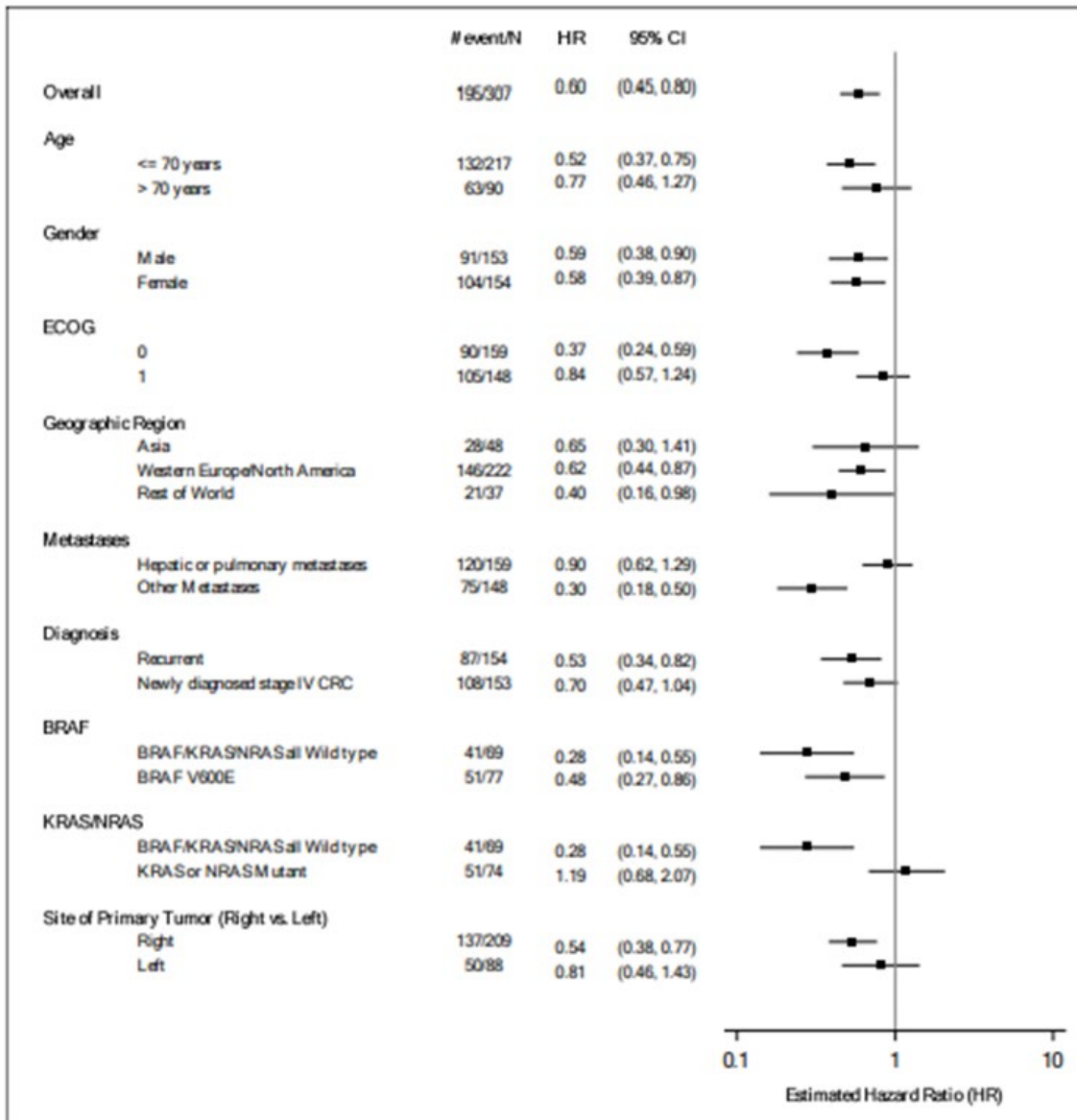
Analyse	Impact budgétaire	Variation par rapport à l'analyse de référence	Analyse
Analyse de référence	██████████		Analyse de référence
Variation du prix de pembrolizumab (-25%)	██████████	-36%	Variation du prix de pembrolizumab (-25%)
Variation du prix de pembrolizumab (-40%)	██████████	-58%	Variation du prix de pembrolizumab (-40%)
Variation du prix de pembrolizumab (-50%)	██████████	-72%	Variation du prix de pembrolizumab (-50%)

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

## 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

### 4.1.1. Population d'analyse

Figure 1: Forest plot des analyses en sous-groupes pour le critère primaire de la survie sans progression



### 4.1.2. Choix des comparateurs

Tableau 5 : Comparaison de la répartition des patients du bras de traitements standards selon l'étude KANTAR et l'essai KEYNOTE 177

Protocole	Distribution KANTAR	Distribution KEYNOTE 177
Bi-chimiothérapie (5-FU) seule	11,7%	18,9%

Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab	38,6%	70.0%
Bi-CT (5-FU) + Cétuximab	25,1%	11.2%
Bi-CT (5-FU) + Panitumumab	10,2%	0%
Tri-CT (5-FU) + Bévacicumab	4,7%	0%
Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab	6,9%	0%
Capécitabine + Bévacicumab	2,8%	0%
Total	100%	100%
Abréviations : 5-FU, fluorouracil ; Bi-CT, bi-chimiothérapie ; Tri-CT, tri-chimiothérapie.		

### 4.1.3. Modélisation

#### 4.1.3.1. Population simulée

Tableau 6: Caractéristiques des patients simulées dans l'analyse de référence

Caractéristiques	Pembrolizumab		Bras comparateur	
	n	%	n	%
<b>Nombre de patients</b>	153		154	
<b>Hommes</b>	71	46,4%	82	53,2%
<b>Age</b>				
< 65 ans	80	52,3%	83	53,2%
Moyenne	61,9		60,6	
SD	14,9		14,8	
<b>Région géographique</b>				
Asie	22	14,4%	26	16,9%
Europe de l'Ouest / Amérique du Nord	109	71,2%	113	73,4%
Autres régions	22	14,4%	15	9,7%
<b>Statut ECOG</b>				
0	75	49,0%	84	54,5%
1	78	51,0%	70	45,5%
<b>Site de la tumeur principale</b>				
Droite	102	66,7%	107	69,5%
Gauche	46	30,1%	42	27,3%
Autre	4	2,6%	5	3,2%
Indéterminé	1	0,7%	0	0%
<b>Métastases</b>				
Hépatiques ou pulmonaires	86	56,2%	73	47,4%

<b>Autre</b>	67	43,8%	81	52,6%
<b>Diagnostic à l'inclusion</b>				
<b>Cancer récurrent</b>	80	56,2%	74	48,1%
<b>Nouvellement diagnostiqué</b>	73	43,8%	80	41,9%
<b>Statut mutationnel</b>				
<b>BRAF/KRAS/NRAS WT</b>	34	22,2%	35	22,7%
<b>BRAF V600E muté</b>	34	22,2%	43	27,9%
<b>KRAS ou NRAS muté</b>	33	21,6%	41	24,7%
<b>Non évaluable</b>	52	34,0%	38	24,7%
Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; SD, standard deviation ; WT, wild type.				

Tableau 7: Caractéristiques des patients français inclus dans l'étude Keynote 177

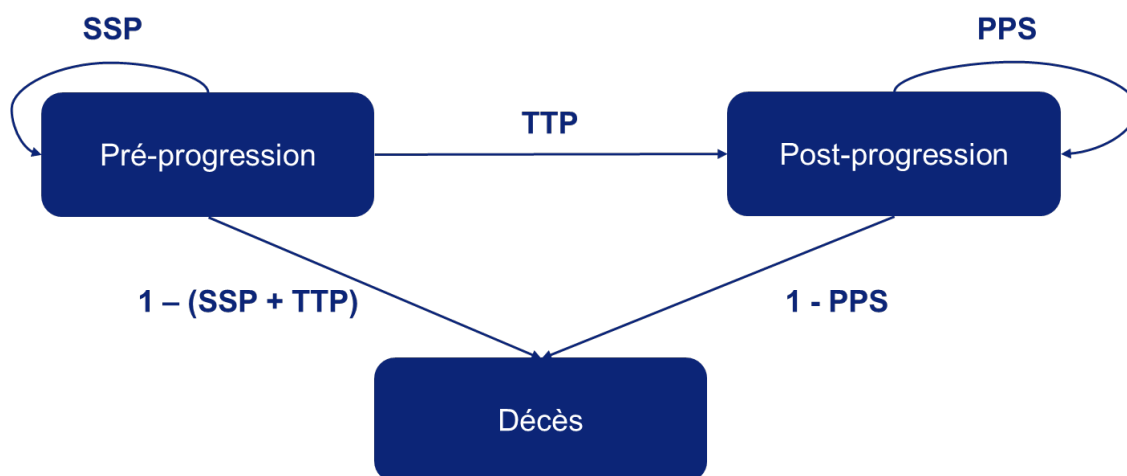
Caractéristiques	KEYNOTE-177				Tougeron et al.	
	ITT		Patients français		n	%
	n	%	n	%		
<b>Nombre de patients</b>	307		36	100	220	
<b>Hommes</b>	153	49,8%	20	55,6%	111	50,5%
<b>Age</b>						
<b>&lt; 65 ans</b>	163	53,1%	21	58,3%	134	60,9%
<b>Médiane</b>	63,0	NA	59,0	NA	61,4	NA
<b>Moyenne</b>	61,2	NA	58,9	NA	Non disponible	Non disponible
<b>SD</b>	14,8	NA	17,2	NA	Non disponible	Non disponible
<b>Statut ECOG</b>						
<b>0</b>	159	51,8%	17	47,2%	117	80,7%
<b>1</b>	148	48,2%	19	52,8%		
<b>2-4</b>	0	0%	0	0%	28	19,3%
<b>Site de la tumeur principale</b>						
<b>Droite</b>	209	68,1%	24	66,7%	158	71,8%
<b>Gauche</b>	88	28,7%	11	30,6%	44	20,0%
<b>Autre</b>	9	2,9%	1	2,8%	18	8,2%
<b>Indéterminé</b>	1	0,3%	0	0%	0	0%
<b>Métastases</b>						
<b>Hépatiques</b>	159	51,8%	17	47,2%	101	45,9%
<b>Pulmonaires</b>					28	12,7%

<b>Autre</b>	148	48,2%	19	52,8%	169	76,8%
<b>Diagnostic à l'inclusion</b>						
<b>Cancer récurrent</b>	154	50,2%	17	47,2%	Non disponible	Non disponible
<b>Nouvellement diagnostiqué</b>	153	49,8%	19	52,8%	Non disponible	Non disponible
<b>Statut mutationnel</b>						
<b>BRAF/KRAS/NRAS WT</b>	69	22,8%	8	22,2%	Non disponible	Non disponible
<b>BRAF V600E muté</b>	74	24,1%	7	19,4%	71 / 212	33,5%
<b>KRAS ou NRAS muté</b>	71	23,1%	9	25,0%	62 / 162	38,3%
<b>Non évaluable</b>	90 (other)	29,3%	12 (other)	33,3%	Non disponible	Non disponible
Abréviations : ITT, Intention to treat; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; SD, standard deviation ; WT, wild type.						

#### 4.1.3.2. Structure du modèle

##### Type de modèle et états modélisés

Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique 03/21)



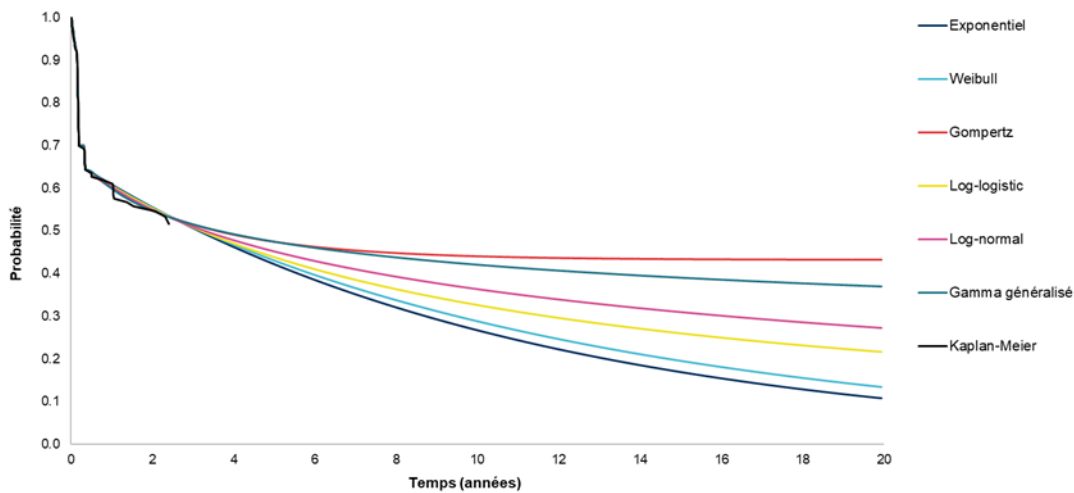
Abréviations : SSP, survie sans progression ; TTP, temps jusqu'à progression ; SPP, survie post progression.

#### 4.1.3.3. Estimation des courbes de survie

##### Temps jusqu'à progression

En l'absence de validation de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour ces données, une extrapolation indépendante des courbes pour chacun des comparateurs a été retenue en analyse de référence.

Figure 3: Temps jusqu'à progression – modèles paramétriques – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)



La fonction paramétrique a été sélectionnée au regard de son ajustement statistique (présenté dans le tableau ci-dessous). La fonction exponentielle présente le meilleur ajustement statistique, elle a été retenue en analyse de référence.

Tableau 8 : Temps jusqu'à progression – statistiques d'ajustement – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

Modèle paramétrique	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentiel	191.79	194.10	1	1
Weibull	193.65	198.28	5	5
Gompertz	192.96	197.59	3	3
Log-logistique	193.40	198.03	4	4
Log-normal	192.62	197.25	2	2
Gamma généralisé	194.10	201.05	6	6

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion.

Figure 4: Temps jusqu'à progression – modèles paramétriques – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

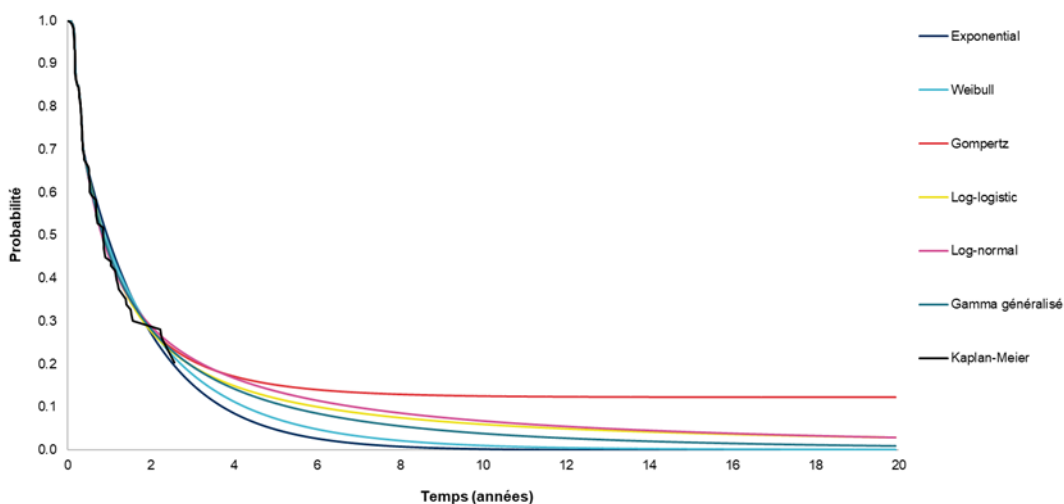


Tableau 9 : Temps jusqu'à progression – statistiques d'ajustement – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

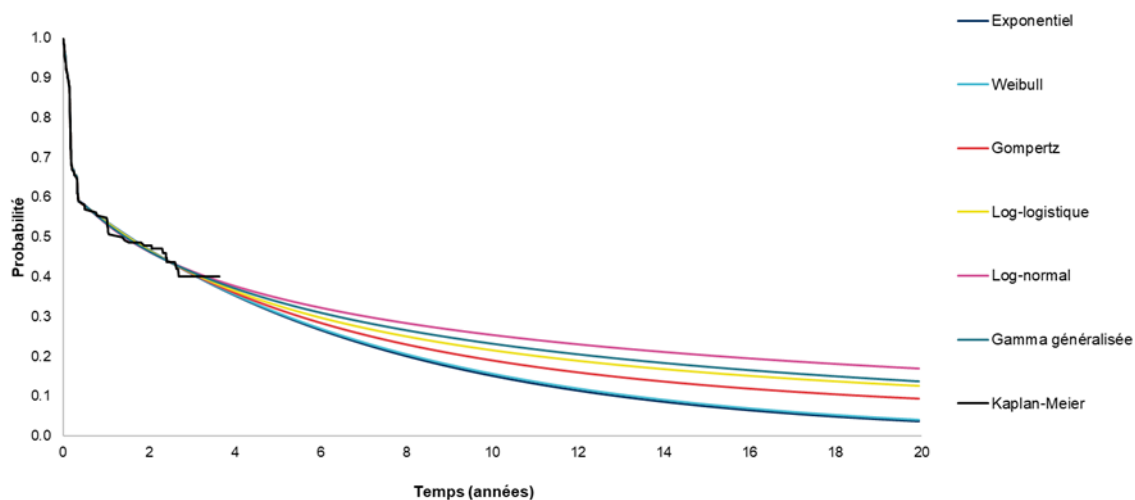
Modèle paramétrique	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentiel	484.08	486.49	4	1
Weibull	484.50	489.31	5	5
Gompertz	482.51	487.32	2	3
Log-logistique	482.40	487.22	1	2
Log-normal	483.55	488.37	3	4
Gamma généralisé	484.88	492.10	6	6

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion.

### Survie sans progression

En l'absence de validation de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour ces données, une extrapolation indépendante des courbes pour chacun des comparateurs a été retenue en analyse de référence.

Figure 5: Survie-sans-progression – modèles paramétriques – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)



La fonction paramétrique a été sélectionnée au regard de son ajustement statistique (présenté dans le tableau ci-dessous). La fonction exponentielle présente le meilleur ajustement statistique, elle a été retenue en analyse de référence.

Tableau 10 : Survie-sans-progression – statistiques d'ajustement - pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

Modèle paramétrique	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentiel	278.520	280.974	1	1
Weibull	280.514	285.423	5	5
Gompertz	280.492	285.400	4	4
Log-logistique	280.464	285.372	3	3
Log-normal	280.324	285.233	2	2

Gamma généralisé	282.275	289.638	6	6
------------------	---------	---------	---	---

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion.

Figure 6 : Survie-sans-progression – modèles paramétriques – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

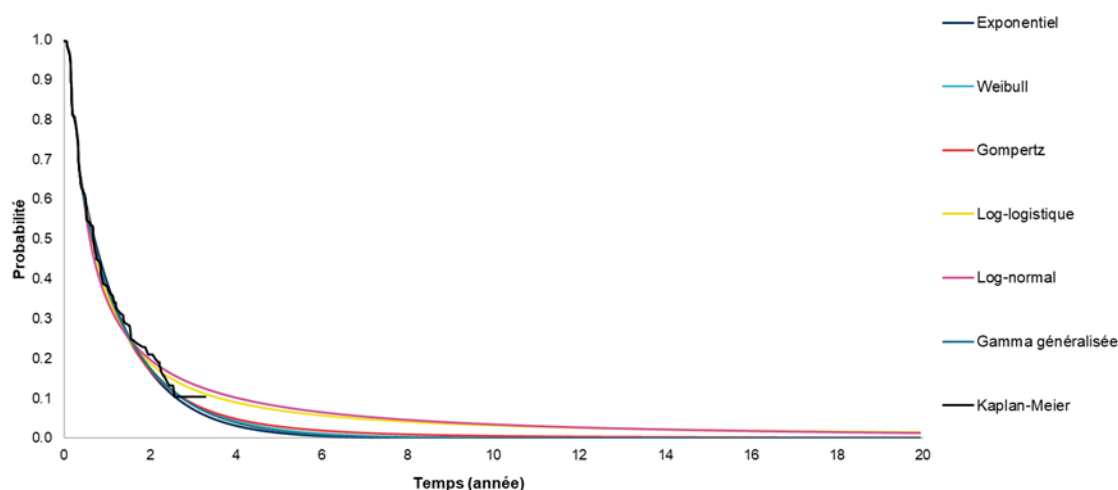


Tableau 11 : Survie-sans-progression – statistiques d'ajustement – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

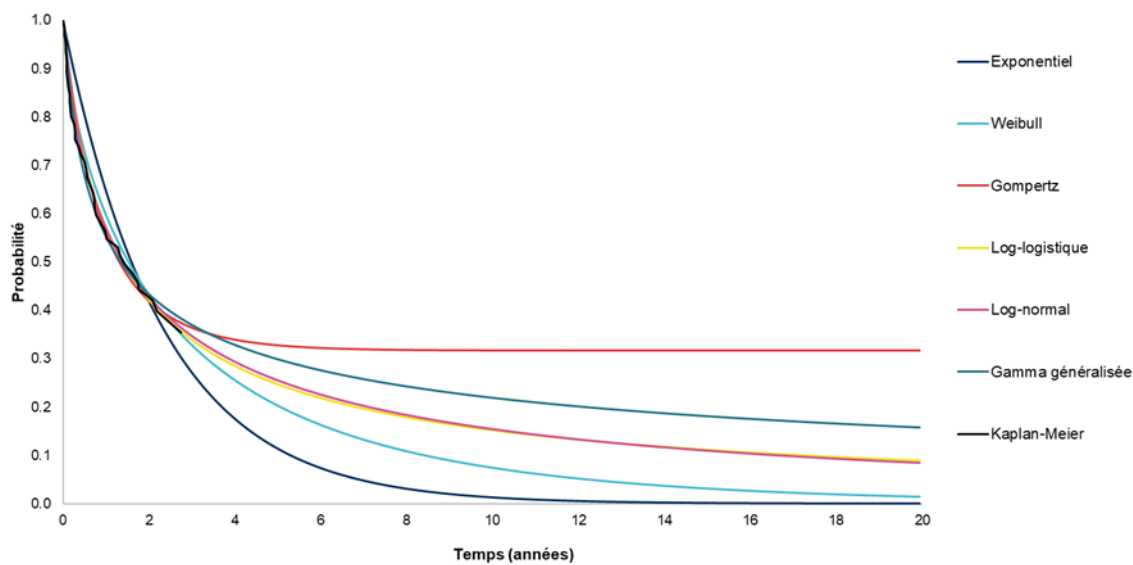
Modèle paramétrique	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentiel	658.820	661.331	1	1
Weibull	659.550	664.572	2	2
Gompertz	660.181	665.203	3	3
Log-logistique	663.445	668.467	5	4
Log-normal	670.416	675.438	6	6
Gamma généralisé	661.464	668.996	4	5

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion.

## Survie post-progression



Figure 7: Survie post-progression– modèles paramétriques – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)



La fonction paramétrique a été sélectionnée au regard de son ajustement statistique (présenté dans le tableau ci-dessous). L'ensemble critères d'ajustement des distributions paramétriques sont très proche, et la fonction Weibull présente le meilleur ajustement clinique, elle a été retenue en analyse de référence.

Tableau 12 : Survie post-progression– statistiques d'ajustement - pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

Modèle paramétrique	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentiel	441.828	444.002	6	6
Weibull	436.733	441.082	5	5
Gompertz	434.992	439.341	4	3
Log-logistique	434.704	439.053	3	2
Log-normal	432.760	437.109	1	1
Gamma généralisé	433.691	440.214	2	4

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion.

#### 4.1.3.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

##### Événements indésirables

Tableau 13: Taux de survenue hebdomadaire des évènements indésirables de grade 3 ou 4 (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

Évènement de grade 3 ou 4	Proportion de patients ayant subi l'évènement		Nombre moyen d'évènements par patient		Taux de survenue hebdomadaire	
	Pembro-lizumab	Bras compa-rateur	Pembro-lizumab	SoC	Pembro-lizumab	SoC
Tout évènement indési- rable	56.2%	77.6%	2.64	3.42	0.0257	0.0763

Anémie	5.2%	10.5%	1.00	1.07	0.0009	0.0032
Neutropénie	0.0%	15.4%	1.00	1.27	0.0000	0.0056
Neutropénie fébrile	0.7%	4.9%	1.00	1.00	0.0001	0.0014
Diarrhée	5.9%	11.2%	1.00	1.19	0.0010	0.0038
Douleurs abdominales	5.2%	5.6%	1.25	1.13	0.0011	0.0018
Nausées	2.6%	4.2%	1.00	1.00	0.0005	0.0012
Vomissements	1.3%	4.9%	1.00	1.14	0.0002	0.0016
Occlusion intestinale	1.3%	3.5%	1.00	1.80	0.0002	0.0018
Stomatite	0.0%	4.2%	1.00	1.00	0.0000	0.0012
Fatigue	3.9%	9.1%	1.00	1.08	0.0007	0.0028
Asthénie	2.0%	4.2%	1.00	1.00	0.0003	0.0012
Pneumonie	3.3%	2.1%	1.00	1.00	0.0006	0.0006
Baisse du nombre de neutrophiles	0.0%	16.8%	1.00	1.42	0.0000	0.0069
Elévation des GGT	4.6%	0.7%	1.00	1.00	0.0008	0.0002
Baisse du nombre de globules blancs	0.0%	4.2%	1.00	1.17	0.0000	0.0014
Hyponatrémie	5.2%	2.8%	1.00	1.25	0.0009	0.0010
Hypokaliémie	1.3%	6.3%	1.00	1.33	0.0002	0.0024
Perte d'appétit	0.0%	4.9%	1.00	1.00	0.0000	0.0014
Déshydratation	1.3%	3.5%	1.00	1.60	0.0002	0.0016
Embolie pulmonaire	2.0%	3.5%	1.00	1.00	0.0003	0.0010
Hypertension	7.2%	4.9%	1.09	1.86	0.0014	0.0026
Embolie	0.0%	4.9%	1.00	1.00	0.0000	0.0014

Abréviations : GGT, gamma glutamyl-transpeptidase.

Note : L'ensemble des événements indésirables de grade 3 ou 4 survenus chez aux moins 1% des patients sont présentés. Les lignes en gras correspondent aux événements retenus dans le modèle (> 5% des patients + pneumopathies + embolies)

## Durée de traitement

La fonction paramétrique a été sélectionnée au regard de son ajustement statistique (présenté dans le tableau ci-dessous). La fonction exponentielle présente le meilleur ajustement statistique, elle a été retenue en analyse de référence.

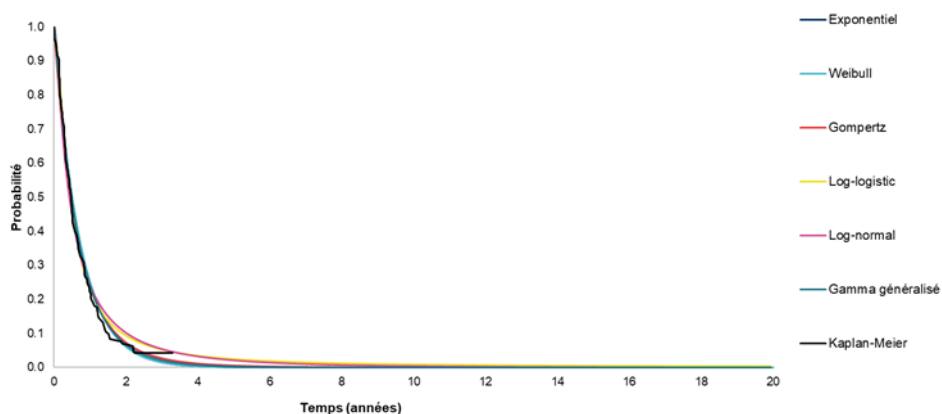
Tableau 14 : Durée de traitement – statistiques d'ajustement – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)

Modèle paramétrique	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentiel	1269.44	1272.40	1	1
Weibull	1271.43	1277.35	5	4

<b>Gompertz</b>	1269.76	1275.69	2	2
<b>Log-logistique</b>	1269.91	1275.84	3	3
<b>Log-normal</b>	1282.95	1288.87	6	6
<b>Gamma généralisé</b>	1270.90	1279.79	4	5

**Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion.**

Figure 8: Durée de traitement – modèles paramétriques – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)



#### 4.1.3.5. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

### 4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

#### 4.1.4.1. Méthode d'estimation

Tableau 15: Régression linéaire à effets mixtes avec les événements indésirables, le statut de progression en co-variables

État de santé	Pembrolizumab	SoC
Pré-progression	0.730	0.730
Post-progression	0.811	0.811

### 4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

#### Coût d'acquisition des traitements

Tableau 16 : Coût d'acquisition des traitements considérés dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, mars 2021)

Produit	Conditionnement	Coût d'acquisition
Pembrolizumab	Flacon de 100 mg	2 647,04 €
Bévacizumab	Flacon de 100 mg	168,59 €

<b>Cétuximab</b>	Flacon de 100 mg	161,52 €
<b>Panitumumab</b>	Flacon de 100 mg	335,86 €
<b>Aflibercept</b>	Flacon de 100 mg	295,29 €
<b>Capécitabine</b>	120 comprimés de 500 mg	146,66 €
	60 comprimés de 150 mg	22,74 €
<b>Encorafenib</b>	42 comprimés de 75 mg	22,74 €

Pour les chimiothérapies à base de 5-FU, irinotécan ou oxaliplatine, le coût du traitement est inclus dans le GHS considéré pour l'administration. Il en est fait de même pour le ramucirumab, dont le prix n'était pas publié en date de la réalisation du modèle mais dont un rapport publié suggère son intégration dans le GHS.

L'industriel s'est appuyé sur les posologies des traitements disponibles dans les en premières ligne tiré du TNCD.

La distribution des traitements observés au sein de l'étude Kantar a été appliqué afin d'estimer le coût des traitements standards.

### Coût d'administration des traitements

Les données identifiées dans la littérature française montrent que les chimiothérapies standards sont administrées soit dans le cadre de séjours hospitaliers soit dans le cadre de séance de chimiothérapies. C'est pourquoi il a été considéré pour les chimiothérapies standards, que les coûts d'administration étaient représentés par les GHM : GHM 17M061, 17M062, 17M063 et 17M064 ainsi que les GHM 28Z07Z et 17M06T.

Pour les autres traitements et pour le pembrolizumab notamment, il a été considéré que l'administration était réalisée lors de séance de chimiothérapie.

Tableau 17: Estimation des coûts d'administration

Coûts d'administration	Séjours de 2 jour ou moins		Séjours de plus de 2 jours				Total
	28Z07Z	17M06T	17M061	17M062	17M063	17M064	
<b>Etablissements publics</b>							
<b>Fréquence a</b>	2 099 145	86 967	26 616	12 317	3 991	1 993	44 917
<b>Coût total</b>	498 €	1 072 €	2 432 €	3 318 €	5 250 €	12 895 €	3 390 €
<b>Etablissements privé</b>							
<b>Fréquence a</b>	760 486	8 226	4 319	1 490	645	199	6 653b
<b>Coût total</b>	277 €	787 €	1 896 €	2 486 €	3 908 €	12 895 € b	2 552€
<b>Moyenne, tous établissements confondus</b>							
<b>Fréquence a</b>	2 859 631	95 193	30 935	13 807	4 636	2 192	51 570
<b>Coût total</b>	439 € c	1 048 € c	2 358 €	3 228 €	5 064 €	12 895 €	3 282 €
<b>Notes :</b>							
a. Estimé par le biais du PMSI 2019, France entière							
b. Hypothèse (cout indisponible pour le secteur privé) prise en compte du cout du secteur public pour simplification							
c. Coûts utilisés dans le modèle							

Tableau 18 : Coûts d'administration par protocole de chimiothérapie (source : rapport technique de l'industriel, mars 2021)

Traitement	Fréquence d'administration hospitalière	Coût moyen par administration
Bi-CT (5-FU) seule	Q2W	822 €
Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab	Q2W	822 €
Bi-CT (5-FU) + Cétuximab <sup>a</sup>		
Cétuximab seul	Q2W	439 €
Bi-CT + Cétuximab	Q2W	822 €
Moyenne	Q1W	630 €
Bi-CT (5-FU) + Panitumumab	Q2W	822 €
Tri-CT (5-FU) + Bévacicumab	Q2W	822 €
Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab <sup>b</sup>	Q3W	822 €
Capécitabine + Bévacicumab <sup>b</sup>	Q3W	439 €
KEYTRUDA®	Q3W	439 €
Bi-CT (5-FU) + Aflibercept	Q2W	822 €
Bi-CT (5-FU) + Ramucirumab	Q2W	822 €
Bi-CT (capécitabine) <sup>b</sup>	Q3W	822 €
Capécitabine seul <sup>b</sup>		
Encorafenib + Cétuximab <sup>b</sup>	Q1W	439 €

**Notes :**

a. Pour l'association Bi-CT (5-FU) + Cétuximab, l'ensemble des traitements sont administrés conjointement toutes les deux semaines et cétuximab est administré seul une semaine sur deux

b. Aucun coût d'administration pour les traitements oraux (capécitabine et encorafenib)

Abréviations : 5-FU, fluorouracil ; admin. hosp., administration hospitalière ; Bi-CT, bi-chimiothérapie ; Q1W, toutes les semaines ; Q2W, toutes les 2 semaines ; Q3W, toutes les 3 semaines ; Tri-CT, tri-chimiothérapie.

### Coût de suivi de la maladie

Selon les avis d'experts, le suivi du cancer colorectal métastatique est indépendant du statut MSI et comprend les éléments suivants :

- Une consultation d'évaluation tous les 2 à 3 mois (2,5 mois en moyenne)
- Un dosage des marqueurs tumoraux (antigène carcino-embryonnaire – ACE) tous les mois
- Un scanner du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne (TAP) tous les 2 à 3 mois (2,5 mois en moyenne)

En tenant compte des coûts des différents actes, de leurs fréquences et de 4,3 semaines par mois, le coût de suivi hebdomadaire était estimé à 21,93 €. Ce coût est appliqué sur l'ensemble de la survie du patient. Aucun coût de transport n'a été considéré pour ce suivi pour éviter tout double-compte avec

les administrations des traitements, qui sont réalisées toutes les 1 à 3 semaines (selon le protocole de traitement).

## Coût de la résection chirurgicale

Tableau 19: Estimation du coût d'une résection chirurgicale

Acte médical		Fréquence	Coût
Code CCAM	Libellé		
<b>Laparotomie b</b>		5 900	€ 14 569
HLFA002	Résection du dôme saillant de kyste hydatique du foie, par laparotomie	13	€ 9 235
HLFA003	Résection du lobe caudé [de Spiegel] [segment I] du foie, par laparotomie	80	€ 16 738
HLFA004	Hépatectomie droite élargie au lobe caudé [de Spiegel] [segment I], par laparotomie	83	€ 21 176
HLFA005	Lobectomie hépatique droite [Hépatectomie droite élargie au segment IV], par laparotomie	211	€ 18 912
HLFA006	Trisegmentectomie hépatique, par laparotomie	107	€ 17 340
HLFA007	Hépatectomie gauche élargie au lobe caudé [de Spiegel] [segment I], par laparotomie	126	€ 18 243
HLFA009	Bisegmentectomie hépatique, par laparotomie	640	€ 14 705
HLFA010	Hépatectomie centrale, par laparotomie	98	€ 17 905
HLFA011	Lobectomie hépatique gauche, par laparotomie	288	€ 13 361
HLFA012	Kystectomie ou périkyctectomie hépatique, par laparotomie	64	€ 6 516
HLFA014	Séquestrectomie hépatique, par laparotomie	0	€ 0
HLFA017	Hépatectomie droite, par laparotomie	846	€ 15 889
HLFA018	Hépatectomie gauche, par laparotomie	267	€ 14 861
HLFA019	Résection atypique du foie, par laparotomie	2 398	€ 13 580
HLFA020	Unisegmentectomie hépatique, par laparotomie	679	€ 13 534
<b>Coelioscopie</b>		2 509	€ 8 695
HLFC002	Lobectomie hépatique gauche, par coelioscopie	251	€ 9 291
HLFC003	Résection atypique du foie, par coelioscopie	1 638	€ 7 608
HLFC004	Unisegmentectomie hépatique, par coelioscopie	385	€ 10 851
HLFC027	Bisegmentectomie hépatique, par coelioscopie	142	€ 12 830
HLFC032	Trisegmentectomie hépatique, par coelioscopie	37	€ 10 480
HLFC037	Hépatectomie gauche, par coelioscopie	56	€ 11 335
<b>Toutes résections hépatiques</b>		8 409	€ 12 816
<b>Résection pulmonaire</b>			
GFFC002	Exérèse partielle non anatomique du poumon, par thoracoscopie	3006	€ 7 039
GFFA017	Exérèse partielle non anatomique unique du poumon, par thoracotomie	1558	€ 10 283

<b>GFFA021</b>	Exérèses partielles non anatomiques multiples du poumon, par thoracotomie	1029	€ 9 482
<b>Toutes résections pulmonaires</b>		5593	€ 8 392
<b>Valorisation du coût de résection chirurgicale (70% hépatique et 30% pulmonaire)</b>			€ 11 489
<b>Notes :</b>			
a. Nombre de séjours dans le PMSI 2019 ayant comme acte classant le code CCAM indiqué			
b. L'acte CCAM HLFA014 « Séquestrectomie hépatique, par laparotomie » n'a pas été intégré, ce dernier n'ayant jamais été catégorisé comme acte classant dans le PMSI 2019			
Abréviations : CCAM, classification commune des actes médicaux.			

## Coûts liés à la prise en charge des EI

Tableau 20 : Coût d'hospitalisation des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel, mars 2021)

Événements	Code CIM-10	Libellé	Coût moyen avec honoraires actualisés €2020
<b>Anémie</b>	D630	Anémie au cours de maladies tumorales	2 695 €
<b>Neutropénie</b>	D70	Agranulocytose	3 749 €
<b>Neutropénie fébrile</b>	Identique à « Neutropénie »		3 749 €
<b>Baisse du nombre de neutrophiles</b>			
<b>Baisse du nombre de globules blancs</b>			
<b>Diarrhée</b>	K521	Gastroentérite et colite toxiques	3 862 €
<b>Nausées</b>	R11	Nausées et vomissements	1 232 €
<b>Vomissements</b>	Identique à « Nausées »		1 232 €
<b>Occlusion intestinale</b>	K564	Autres obstructions de l'intestin	3 437 €
<b>Fatigue</b>	R53+2	Fatigue	1 591€
<b>Asthénie</b>	Identique à « Fatigue »		1 591 €
<b>Pneumonie</b>	Valorisé directement via le GHM 04M05 « Pneumonies et pleurésies banales »		4 412 €
<b>Embolie pulmonaire</b>	I260	Embolie pulmonaire, avec mention de cœur pulmonaire aigu	4 618 €
	I269	Embolie pulmonaire, sans mention de cœur pulmonaire aigu	3 978 €
	Total		4 084 €
<b>Hypokaliémie</b>	E8760	Hypokaliémie inférieure à 2,5 millimoles [mmol] par litre	2 759 €

	E8768	Hypokaliémies, autres et sans précision	2 136 €
	Total		2 381 €
<b>Hyponatrémie</b>	E8710	Hyponatrémie inférieure à 120 millimoles [mmol] par litre	3 906 €
	E8718	Hypoosmolarités et hyponatrémies, autres et sans précision	3 537 €
	Total		3 688 €
<b>Déshydratation</b>	E86	Hypovolémie	3 711 €
<b>Douleurs abdominales</b>	R100	Syndrome abdominal aigu	1 061 €
	R101	Douleur localisée à la partie supérieure de l'abdomen	830 €
	R102	Douleur pelvienne et périnéale	1 255 €
	R103	Douleur localisée à d'autres parties inférieures de l'abdomen	909 €
	R104	Douleurs abdominales, autres et non précisées	885 €
	Total		895 €
<b>Stomatite</b>	K123	Mucite buccale (ulcéreuse)	4 863 €
<b>Elévation des GGT</b>	R748	Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques	1 088 €
<b>Perte d'appétit</b>	R630	Anorexie	3 887 €
<b>Hypertension</b>	I150	Hypertension vasculorénale	2 336 €
	I151	Hypertension secondaire à d'autres atteintes rénales	2 118 €
	I152	Hypertension secondaire à des atteintes endocriniennes	1 669 €
	I158	Autres hypertensions secondaires	1 600 €
	I159	Hypertension secondaire, sans précision	1 256 €
	Total		1 806 €
<b>Embolie</b>	I740	Embolie et thrombose de l'aorte abdominale	8 768 €
	I741	Embolie et thrombose de parties de l'aorte, autres et non précisées	6 565 €
	I742	Embolie et thrombose des artères des membres supérieurs	3 592 €
	I743	Embolie et thrombose des artères des membres inférieurs	6 370 €
	I744	Embolie et thrombose des artères distales, sans précision	5 336 €



	1745	Embolie et thrombose de l'artère iliaque	5 345 €
	1748	Embolie et thrombose d'autres artères	3 598 €
	1749	Embolie et thrombose d'artères non précisées	N.A.
	Total		5 919 €

## Coût de transport

Tableau 21: Coût de transport aller-retour selon le rapport de la Cour des comptes

Transports pris en charge par l'assurance maladie		Source
Nombre de trajets remboursés en 2017	87 000 000	Cour des comptes 2019
Montant total des dépenses de transport programmé de malades en 2017	5 000 000 000 €	
Coût moyen d'un trajet €2017	57,47 €	
Coût moyen d'un trajet €2020	61,47 €	
Coût moyen d'un aller-retour €2020	122,93 €	

## Coût des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

Tableau 22: Parts de marché pour la seconde ligne suivant la progression sous régime de chimiothérapie ± thérapie ciblée

Protocole	Parts de marché
Bi-CT (5-FU) seule	10,4%
Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab	27,5%
Bi-CT (5-FU) + Aflibercept	14,2%
Bi-CT (5-FU) + Cétuximab	8,5%
Bi-CT (5-FU) + Panitumumab	4,5%
Bi-CT (5-FU) + Ramucirumab	2,0%
Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab	2,3%
Capécitabine + Bévacicumab	2,9%
Bi-CT (capécitabine)	2,9%
Capécitabine seul	2,3%
Encorafenib + Cétuximab	■

Abréviations : 5-FU, fluorouracil ; Bi-CT, bi-chimiothérapie.

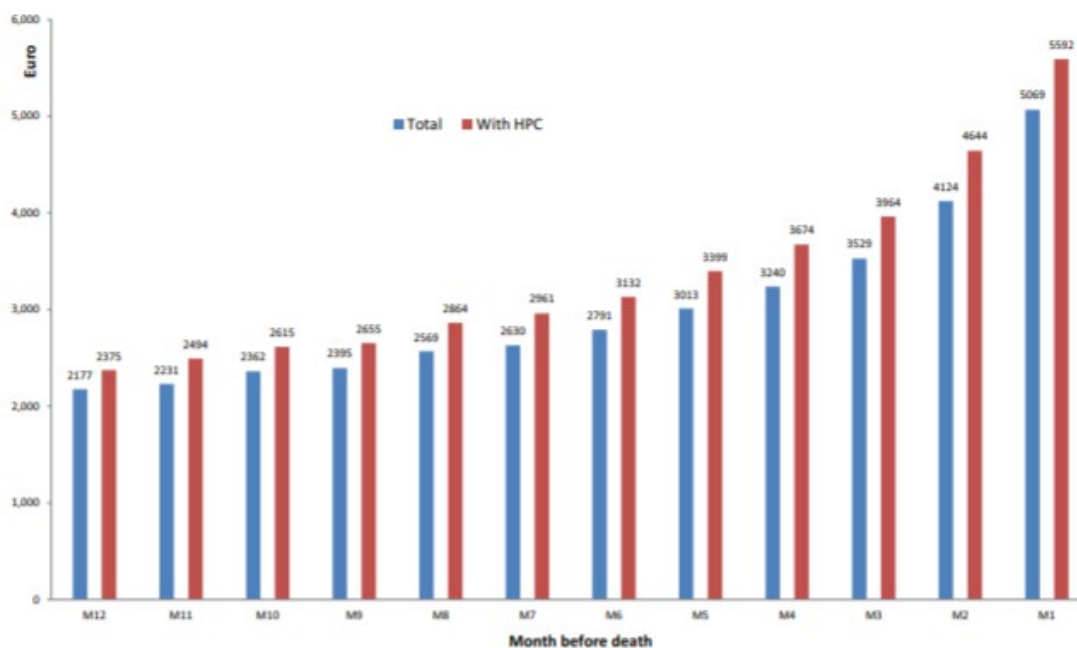
Tableau 23: Parts de marché pour la seconde ligne suivant la progression sous pembrolizumab

Protocole	Parts de marché
Bi-chimiothérapie (5-FU) seule	9,1%
Bi-CT (5-FU) + Bévacicumab	29,9%
Bi-CT (5-FU) + Cétuximab	19,5%
Bi-CT (5-FU) + Panitumumab	7,9%
Tri-CT (5-FU) + Bévacicumab	3,7%
Bi-CT (capécitabine) + Bévacicumab	5,3%
Capécitabine + Bévacicumab	2,1%
Encorafenib + Cétuximab	■

Abréviations : 5-FU, fluorouracil ; Bi-CT, bi-chimiothérapie ; Tri-CT, tri-chimiothérapie.

## Coût de soins de fin de vie

Figure 9: Augmentation des coûts de prise en charge dans les 12 mois précédant le décès



Abréviation : HPC, soins palliatifs.

## Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 24 : Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts (source : rapport technique de l'industriel, mars 2021)

Libellé	Hypothèse	Justification/ référence	Analyses de sensibilité
<b>Coûts du test MSI</b>	Exclus du modèle	Test réalisé de manière systématique dans la pratique actuelle	Aucune
<b>Coûts d'acquisition</b>	Prise en compte de l'intensité de dose relative	Reflète les doses/administrations manquées en pratique	Prise en compte de l'intensité de dose relative
	Posologies issues du TNCD	Prise en compte des ajustements posologiques réalisés lorsque les thérapies ciblées sont administrées en sus des chimiothérapies	Aucune
	Méthode des moments pour le nombre de flacons utilisés pour les traitements intraveineux	Prise en compte des pertes de reliquats	Hypothèse de partage des flacons
<b>Coûts d'administration</b>	Prise en compte de séjours de plus de deux nuitées dans 13% des administrations pour les protocoles standards de chimiothérapie	Lacas et al. Perrocheau et al.	Aucune
	Administration en séance pour les autres traitements intraveineux	Approche conventionnelle alignée avec les modalités d'administration des produits	Aucune
	Absence de coût d'administration pour les traitements oraux		
	Coût du dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase appliqué à la 1 <sup>re</sup> administration pour les protocoles à base de 5-FU et/ou de capécitabine	Recommandations françaises	Aucune
<b>Coûts des transports</b>	Recours systématique aux transports remboursés pour toute hospitalisation	Absence de données françaises pour documenter le taux de recours aux transports remboursés	Aucune
<b>Coûts des Els</b>	Hospitalisation systématique	Sévérité des Els de grade 3 et 4	Coûts de Els
<b>Seconde ligne</b>	76,6% des patients ayant progressé bénéficient d'un traitement de 2 <sup>de</sup> ligne	Fréquence observée pour le bras comparateur dans l'étude Keynote 177  Fréquence cohérente avec les données françaises publiées  Approche conservatrice pour pembrolizumab	60,0% de patients bénéficiant d'une 2 <sup>de</sup> ligne après progression sous pembrolizumab (fréquence issue de l'étude Keynote 177)
	Parts de marché de la 2 <sup>de</sup> ligne documentées ligne documentées à partir de l'étude de marché KANTAR	Cross-over biaisant la distribution des traitements de 2 <sup>de</sup> ligne dans l'étude Keynote 177 pour le bras comparateur	Exclusion des coûts associés à la seconde ligne de traitement

		Parts de marché recommandées par le comité scientifique	
	Parts de marché considérées pour la 1 <sup>re</sup> ligne dans la prise en charge actuelle après progression sous pembrolizumab	Parts de marché recommandées par le comité scientifique	
	■ des patients présentant la mutation BRAF traités par encorafenib	Hypothèse de prise de marché similaire à pembrolizumab (seul traitement spécifique à la population BRAF mutée)	
<b>Résec-tion chi-rurgicale</b>	Fréquence observée dans l'étude Keynote 177	Approche recommandée par le comité scientifique	Aucune
	Coût appliqué à l'entrée du patient dans le modèle	Hypothèse simplificatrice avec un impact mineur sur les résultats	Aucune
<b>Coûts de fin de vie</b>	Appliqués au moment du décès du patient	Hypothèse simplificatrice avec un impact mineur sur les résultats	Aucune

#### 4.1.6. Validation

##### Validation externe

Tableau 25: Validité externe des données modélisées (source : rapport de l'industriel post échange technique (27/09/2021))

Survie sans progression (SSP)					
	Pembrolizumab		SOC		
Année	Modélisé	KN 177 (analyse finale)	Modélisé	(analyse finale)	Tougeron 2020
1	0.541	0.548	0.394	0.381	-
2	0.47	0.479	0.171	0.21	-
3	0.408	0.402	0.074	0.103	-
4	0.355	-	0.032	-	-
5	0.307	-	0.014	-	-
10	0.151	-	0	-	-
15	0.065	-	0	-	-
Temps jusqu'à progression (TTP)					
Année	Modélisé	KN 177 (analyse finale)	Modélisé	KN 177 (analyse finale)	Tougeron 2020
	Pembrolizumab		SOC		
1	0.608	0.61	0.486	0.438	-
2	0.555	0.546	0.274	0.281	-
3	0.506	-	0.154	-	-
4	0.462	-	0.087	-	-

<b>5</b>	0.421	-	0.048	-	-
<b>10</b>	0.266	-	0.003	-	-
<b>15</b>	0.168	-	0	-	-
<b>Survie post progression (SPP)</b>					
	Pembrolizumab		SOC		
<b>Année</b>	Modélisé	KN 177 (analyse finale)	Modélisé	KN 177 (analyse finale)	Tougeron 2020
<b>1</b>	0.598	0.548	0.598	0.585	0.657
<b>2</b>	0.434	0.422	0.434	0.481	0.483
<b>3</b>	0.329	-	0.329		0.281
<b>4</b>	0.257	-	0.257		
<b>5</b>	0.203	-	0.203		
<b>10</b>	0.075	-	0.075		
<b>15</b>	0.032	-	0.032		
<b>Survie globale (SG)</b>					
	Pembrolizumab		SOC		
<b>Année</b>	Modélisé	KN 177 (analyse finale)	Modélisé	KN 177 (analyse finale)	Tougeron 2020
<b>1</b>	0.772	0.771	0.739	0.74	0.723
<b>2</b>	0.691	0.68	0.611	0.598	0.548
<b>3</b>	0.615	0.606	0.505	0.492	0.415
<b>4</b>	0.546	0.606	0.417	-	-
<b>5</b>	0.484	-	0.343	-	-
<b>10</b>	0.253	-	0.131	-	-
<b>15</b>	0.109	-	0.051	-	-

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	55
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	56

## Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 08/03/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse d'efficience et d'impact budgétaire (version du 08/03/2021) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version du 08/03/2021)

Dossier actualisé suite à l'échange technique :

- Rapport technique des modèles d'efficience et d'impact budgétaire (version actualisée du 27/09/2021) ;
- Version électronique des modèles économique au format Excel (version du 27/09/2021) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 27/09/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Annexes.

## 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 le 27/09/2021.

---

### 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 de référence sont demandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension

### Analyse d'efficience

---

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.

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

---

### Questions d'ordre général

3. Lors de l'envoi du document de réponse aux questions, merci de fournir le compte-rendu du comité scientifique, le rapport de l'étude Kantar ainsi que le rapport concernant l'estimation des scores d'utilité (notamment le tableau du taux de complétion à chaque temps) afin d'avoir plus d'éléments permettant d'évaluer la robustesse des données utilisées dans le modèle.
4. Le présent rapport intègre les résultats de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire concernant la survie globale. Quand seront disponibles les résultats de l'analyse finale ? Si les résultats sont disponibles et matures il serait intéressant de présenter l'analyse utilisant le modèle de survie partitionné intégrant ces nouvelles données. A minima ces données peuvent être utilisées afin de valider les extrapolations.
5. Pouvez-vous expliquer la manière dont sont réalisées les 2 analyses de sensibilités suivantes
  - Absence de durée maximale de traitement pour le pembrolizumab
  - Traitement jusqu'à la progression de la maladie

En effet, dans le modèle un nombre de cycle maximal peut être rentrés cependant en mettant un nombre de cycle maximal et équivalent à l'horizon temporel le résultat présenté dans le



rapport technique n'est pas observé. Concernant le traitement jusqu'à la progression de la maladie cette option ne semble pas être présente dans le modèle.

6. Dans le rapport technique il est mentionné que le RDCR obtenu à partir de l'analyse de sensibilité probabiliste est augmenté de +1%. Or le RDCR est de 36 526€/QALY en analyse de référence et non de 37 823€/QALY comme mentionné page 153. Ainsi le RDCR semble être augmenté de +4% par rapport à l'analyse de référence. De plus, il semble y avoir une incohérence sur la valeur de référence, du RDCR moyen, présentée dans le tableau 47 au sein de la discussion. Merci de vérifier et corriger les résultats au sein du rapport technique.

---

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

### Population d'analyse

7. Compte-tenu du mécanisme d'action du pembrolizumab entraînant une augmentation du risque de progression, par rapport à la chimiothérapie standard, dans les 2-3 premiers mois, pouvant compromettre la réalisation d'une chirurgie des métastases à visée curative, chez les patients résécables d'emblée, merci de présenter des données d'efficacité selon ce statut et de discuter leur impact sur les résultats. Enfin, l'intégration de la chirurgie dans le modèle soulève certaines questions qui seront présentées par la suite (Q.10, Q.15, Q22).
8. **Sur le forrest plot (figure 5) il semblerait que chez les patients de plus de 70 ans, avec un ECOG 1, présentant des métastases hépatiques et pulmonaire, étant nouvellement diagnostiqué, présentant une mutation KRAS et ayant une localisation tumorale à gauche, l'effet traitement soit non statistiquement significatif. Merci de discuter de ces différences d'efficacité et de mener différentes analyses en sous-groupe, comme demandé lors de la rencontre pré-dépôt.**

### Comparateurs

9. **Afin d'être représentatif de la pratique clinique française les distributions des traitements standards observés dans l'étude Kantar ont été appliquées. Cependant, il est important de présenter également la distribution des traitements standards observés dans l'essai clinique. Dans ce contexte merci de présenter et de discuter des différences avec la pratique clinique française et de l'impact potentiel de ces différences sur les résultats (par exemple l'absence de patient traité par Panitumumab dans l'essai Keynote 177). De plus, l'avis du NICE (ID1498) présente une méta-analyse afin d'intégrer dans le modèle le Panitumumab. Ainsi l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les traitements standards pour le Panitumumab est à justifier de façon rigoureuse et appuyée sur des données publiées. Ce point avait été souligné lors de la rencontre pré-dépôt.**
10. À ce jour l'atezolizumab et l'association nivolumab +/- ipilimumab sont en cours de développement, dans la même indication, merci de justifier la non-inclusion de ces traitements au regard de la disponibilité des données cliniques, et de discuter le cas échéant, l'impact de leur non-inclusion.

---

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

11. Pouvez-vous discuter plus précisément la représentativité de la population simulée, en répondant notamment à la question suivante et au regard des analyses en sous-groupe demandées (Q.6). En effet, certains paramètres sont différents entre l'étude Keynote 177 et l'étude de Tougeron et al. et semble avoir un impact sur l'efficacité du pembrolizumab.
  - Est-il attendu que le pembrolizumab soit prescrit chez des patients avec un état de santé plus dégradé en vie réelle que dans l'essai (ECOG >1). En effet, il semblerait que chez les patients avec un score ECOG 1 l'effet traitement soit non statistiquement significatif, ce qui pose la question de l'efficacité du pembrolizumab chez des patients avec un score ECOG>1. Si oui, quelle est la part que représenteraient ces patients dans la population traitée ?
12. La proportion de patient résécable d'emblée observée au sein de l'étude Keynote 177 est de <10%. De plus, il est précisé que l'état des patients s'améliore au cours de la première ligne de traitement les rendant ainsi opérables. Dans ce contexte, merci de documenter, parmi les patients ayant subi une chirurgie, la proportion de patients d'emblée résécables de ceux devenus résécables à la suite de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et de discuter la représentativité de ses résultats.

## Modèle

13. Un modèle semi-Markovien non homogène à 3 états de santé a été réalisé, ce type de modèle implique que la probabilité de rester dans un état peut dépendre de la durée passée dans cet état ainsi que du temps. Merci d'apporter plus d'éléments afin de justifier la réalisation d'un modèle semi-markovien non homogène. De plus, il est rappelé dans le guide méthodologique que « le choix du modèle retenu est argumenté sur la base d'une analyse des options possibles. Le type de modèle le plus adapté est choisi principalement en considérant les éléments suivants : la manière dont le modèle intègre le temps (durée de simulation, possibilité de récurrence, mode discret ou continu de progression dans le temps) ». Dans ce contexte, il est attendu que le choix de ce type de modèle spécifique utilisé soit justifié au regard de l'ensemble des modèles et non limité à une comparaison avec un modèle de survie partitionnée.

## Sources des données d'efficacité

14. Conformément au protocole de l'étude KEYNOTE 177 les patients pouvaient recevoir un maximum de 35 cycles, cependant il est mentionné que les patients étaient susceptibles de recevoir 17 cycles supplémentaires s'ils progressaient après l'arrêt du traitement par pembrolizumab. Dans ce contexte, il est attendu que la proportion de patients ayant reçu plus de 35 cycles soit présentée et discutée. De plus, le RCP ne mentionne pas un maximum de cycles de traitement dans l'indication. Afin d'évaluer la plausibilité en pratique clinique courante d'un arrêt de traitement, la proportion de 37% de patients ayant arrêté le pembrolizumab après 35 cycles est à discuter. Au regard des éléments de réponses apportés, l'analyse de référence peut être modifiée.
15. L'analyse de sensibilité présentant un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne jusqu'à la progression de la maladie diminue le RDCR de 24% par rapport à l'analyse de référence. Une baisse de 24% du différentiel de coût est ainsi observée majoritairement liée aux coûts d'acquisition de 1<sup>ère</sup> ligne. Les patients dans l'analyse principale ne semblent donc pas être traités jusqu'à la progression de leur maladie. Dans ce contexte merci de présenter de façon détaillées et discutées les raisons d'arrêt de traitement observées dans l'étude Keynote 177.
16. Une hypothèse d'équivalence en termes d'efficacité, de tolérance et de durée de traitement a été posé entre les différents traitements constituant le bras « traitements standards ». Concernant la survie sans progression cette hypothèse est appuyée par l'étude de Tougeron et al. .

- Cependant, la survie globale au sein de cette même étude n'a pas été démontrée comme statistiquement équivalente. Bien que l'analyse principale n'utilise pas les données de survie globale ce point est à discuter dans l'analyse de scénario utilisant un modèle de survie partitionné et utilisant donc cette hypothèse d'équivalence sur la survie globale.
  - L'hypothèse d'équivalence de tolérance est basée sur une proportion de patient ayant eu un évènement indésirable de grade 3-4 similaire entre l'essai et les données publiées, et ce sans distinction du type d'effets indésirables. Les effets indésirables ne sont pas équivalents en termes de coût et d'impact sur la qualité de vie du patient, dans ce contexte une discussion plus approfondie concernant l'impact potentiel de ce choix sur le résultat est attendue.
17. Dans l'analyse principale de la survie sans progression les patients résécables d'emblés ont été censurés à la date de la chirurgie. Une analyse de sensibilité de la survie sans progression, étudiant également les progressions survenant après la chirurgie, a été réalisée. Merci de spécifier quelles sont les données qui ont été intégrées dans le présent modèle et de discuter de ce choix au regard des différents éléments de réponses aux questions Q.5 et Q.10.

### Intégration des données cliniques

18. En analyse de référence les effets indésirables de grades 3 et 4 survenant chez au moins 5% des patients sont pris en compte. Merci de justifier ce choix à partir des données de l'essai.
19. Les données de Kaplan-Meier pour la survie-post-progression semblent équivalentes, que le patient ait progressé après un traitement de première ligne par pembrolizumab ou par régime de chimiothérapie ± thérapie ciblée. Pour éviter tout biais du fait du taux important de cross-over dans le bras comparateur, les données de SPP disponibles pour les patients initialement traités par pembrolizumab ont été exploitées pour les deux bras de comparaison du modèle. Toutefois, les arguments cliniques à ce jour disponibles ne semblent pas suffisants pour argumenter cette hypothèse forte et notamment la maturité des données post-progression. Dans ce contexte et au regard des éléments de justification apportés, le SEM rappelle que l'analyse la plus conservatrice doit être réalisée. L'analyse intégrant les données spécifiques à chaque bras semble être plus conservatrice (RDCR de 40 454€/QALY soit une augmentation de +10% par rapport à l'analyse de référence). Dans ce contexte, il est attendu que cette analyse soit présentée en analyse de référence et discutée au regard de ses limites méthodologiques et de son impact sur les résultats. A minima une analyse, testant l'intégration des données post-progression moyennes entre les 2 bras doit être présentée.

### Hypothèses et extrapolations

20. 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 l'horizon temporel par rapport à la durée de suivi de l'essai, la rémanence de l'effet traitement est à justifier à partir de données cliniques robustes. De plus, l'analyse de sensibilité réalisée sur un horizon temporel de 10 ans montre une augmentation du RDCR de +21% par rapport à l'analyse de référence. Cette augmentation du RDCR est majoritairement liée à une diminution du différentiel d'efficacité (-20%). Ainsi, l'effet du pembrolizumab semble être plus important avec un horizon temporel plus long, cependant cet effet à long terme repose sur des données d'efficacité extrapolées et non observées. Dans ce contexte, merci de discuter de manière plus approfondie cette différence et de présenter une analyse de sensibilité intégrant une diminution de l'effet traitement dans le temps. S'il s'avère que cette hypothèse est conservatrice, cette analyse sera à présenter en analyse de référence.
21. En lien avec le guide méthodologique il est attendu que les hypothèses relatives à l'extrapolation soient explicitées et argumentées de manière rigoureuse et exhaustive et notamment le(s)

point(s) dans le temps à partir duquel le modèle intègre des données extrapolées au lieu de données observées. Merci d'apporter plus d'éléments justifiés concernant ce point spécifique.

22. Concernant le modèle en 2 morceaux, pouvez-vous apporter une hypothèse clinique sur l'origine de la rupture de tendance à 20 semaines pour la survie sans progression justifiant un modèle par morceau ? En effet, un rationnel clinique en plus d'un rationnel statistique (test de Chow) permettrait de discuter de la transposabilité de cette tendance en vie réelle. D'autant plus que l'analyse intégrant un modèle en 2 morceaux à partir de 10 semaines semblent être plus conservatrice (RDCR 47 628€/QALY soit une augmentation du RDCR par rapport à l'analyse de référence de 23%).

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

### Sources de données

23. Le questionnaire EQ-5D 3L a été administré aux patients dans l'étude Keynote 177. Le guide méthodologique recommande l'utilisation du questionnaire EQ-5D 5L, merci de donner la raison de l'absence d'utilisation de ce questionnaire. La publication récente de Van hout et al. 2021 permet de réaliser le mapping vers le questionnaire EQ-5D 5L. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant, de réaliser ce mapping en analyse de sensibilité.
24. Aucun score d'utilité spécifique à la chirurgie ne semble être intégré dans le modèle. Au regard des structures des modèles publiés dans la même indication il semblerait que la chirurgie impacte la qualité de vie des patients. Dans ce contexte, et au regard des réponses apporter aux questions Q.5, Q.10 et Q.15 merci de justifier l'absence de prise en compte d'un score d'utilité spécifique à la chirurgie dans la mesure où un coût spécifique lui est attribué.

### Intégration des données d'utilité

25. Les données présentées dans le tableau 28 semblent être issues d'une estimation naïve des scores d'utilités. Bien que cette estimation soit informative, il est rappelé que les données répétées, correspondent à des données mesurées à différents temps chez un même patient. La répétition des mesures chez un même individu induit un effet de corrélation intra-patient, la mesure d'un patient au temps t va dépendre de sa mesure au temps t-1. Ainsi, pour limiter ce biais, les modèles mixtes permettent de tenir compte de ce phénomène. Ils associent au sein d'un même modèle des effets fixes et des effets aléatoires. L'effet fixe est identique pour l'ensemble des individus et représente l'effet population. L'effet aléatoire est propre à chaque individu et traduit la variabilité liée à chaque sujet. Dans ce contexte, il est demandé de réaliser cette analyse, en intégrant les scores d'utilité estimés à partir d'un modèle mixte.
26. La désutilité associée aux effets indésirables (EI) est une désutilité moyenne et non spécifique à chaque EI. Le SEM rappelle que la désutilité associée à chaque EI dépend de la gravité de ce dernier. Ainsi, il est demandé de réaliser en analyse de sensibilité, une intégration des scores de désutilité spécifique à chaque EI. De plus, la méthode utilisée est applicable uniquement si la collecte des questionnaires de qualité de vie a bien été réalisée au moment de la survenue des événements retenus, il est donc important de documenter le taux de complétion lors de la survenue d'un EI (Q.1). Enfin, la méthode utilisée pour la désutilité entraîne l'application d'une méthode hétérogène concernant les coûts pris en compte et les résultats liés aux EIs, il serait préférable de soumettre une approche homogène concernant ces 2 critères.

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

### Intégration des données économiques

27. En l'absence de différentiel de coût attendu, les coûts liés au test MSI ne sont pas pris en compte. Cependant, pouvez-vous préciser la recommandation française recommandant le test en pratique clinique courante ? Ce choix s'appuie également sur l'avis du comité scientifique et dans ce contexte, le rapport de ce comité est attendu (Q.1).
  28. Concernant, le coût d'administration, le GHM 17M064 n'est pas inclus en raison de l'absence de ce GHM dans les structures privées. Merci d'inclure le tarif de ce GHM dans les structures publiques afin d'avoir une estimation plus fine du coût d'administration des traitements standards.
  29. Les coûts de transport ont été estimés sans tenir compte des coûts de transports des ambulances et des SMUR, parce que ces véhicules sont utilisés que lors d'urgence. La prise en charge d'un effet indésirable peut être considérée comme une urgence et dans ce contexte merci d'utiliser l'estimation classique des coûts de transport basée sur le rapport de la cour des comptes de 2020.
  30. Merci de justifier l'absence de prise en compte des coûts relatifs aux EIs des lignes ultérieures. Si aucun argument ne permet de justifier une équivalence de profil de tolérance, il est demandé que ces coûts soient pris en compte.
  31. Le coût d'une résection chirurgicale est uniquement basé sur la résection d'une métastase hépatique. Merci de justifier l'absence d'intégration du coût relatif à la résection d'un autre type de métastase.
- 

## VALIDATION

32. Afin de faciliter la lecture pouvez-vous présenter un tableau présentant pour les différents critères d'efficacité (SSP, TTP, SPP et SG), la proportion de patient à différents temps, présents dans chaque état, à partir des données modélisées et au regard des données publiées et de l'étude Keynote 177. Par ailleurs il est attendu une validation des courbes de la survie obtenue avec les données de la littérature. De plus, une comparaison graphique des extrapolations sur tout l'horizon temporel avec les données publiées est attendue.
- 

## IDENTIFICATION ANALYSES DE SENSIBILITE

33. Dans la mesure où différents scénarios sont réalisés sur le prix du pembrolizumab, il n'est pas attendu que ce paramètre soit présenté dans l'analyse de sensibilité déterministe. En effet, le prix du traitement ayant un fort impact sur le résultat, son intégration complexifie l'analyse du diagramme en tornade.
34. L'analyse en scénario présentée utilisant un modèle de survie partitionnée est à requalifier en analyse complémentaire. En effet, seule une analyse complémentaire requiert la présentation de l'intégralité des analyses de sensibilité évaluant l'incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation.
35. Après analyse du tableau 183 du rapport technique ainsi que de l'onglet « paramètre » du modèle, il apparaît qu'aucun paramètre d'efficacité n'est intégré dans l'analyse de sensibilité probabiliste, merci de rajouter ces paramètres dans l'analyse. De plus, les paramètres relatifs aux coûts ne pouvant être négatifs, une distribution beta, et non normale, est requise.
36. **En plus des analyses de sensibilité déjà présentées, les analyses listées dans le Tableau 1 ci-dessous sont attendus (liste non exhaustive, l'ajout d'un scénario, si jugé pertinent par l'industriel n'est pas à exclure) :**

**Tableau 26. Analyses demandées**

Paramètre	Scénario	Type d'analyse
Statut résécable	Sous-population chez les patients non résécables d'emblée	Sensibilité
Age	Sous-population chez les patients de plus de 70 ans	Sensibilité
ECOG	Sous-population chez les patients avec un ECOG 1	Sensibilité
Métastases	Sous-population chez les patients présentant des métastases hépatiques et pulmonaire	Sensibilité
Gène KRAS	Sous-population chez les patients présentant une mutation KRAS	Sensibilité
Localisation tumorale	Sous-population chez les patients ayant une localisation tumorale à gauche	Sensibilité
Données post-progression	Intégration des données SPP spécifiques à chaque bras	Référence
Effet traitement	Intégration d'une diminution de l'effet traitement au cours du temps	Référence

**Les résultats pourront être présentés dans un seul tableau, reprenant les coûts totaux, les années de vie totale, le RDCR et la variation par rapport à l'analyse de référence.**

### Analyse d'impact budgétaire

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

### Coûts

37. Les questions et demandes formulées dans la partie correspondant aux coûts du modèle d'efficacité sont également valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Ainsi, merci d'intégrer dans l'analyse d'impact budgétaire toutes les modifications relatives aux coûts réalisées dans le cadre de l'analyse de l'efficacité.

### Résultats et analyses de sensibilité

38. Le guide méthodologique recommande une présentation des résultats des analyses de sensibilité univariées en diagramme de Tornado. Merci de présenter cette analyse.

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1: Forest plot des analyses en sous-groupes pour le critère primaire de la survie sans progression	34
Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique 03/21)	37
Figure 3: Temps jusqu'à progression – modèles paramétriques – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	38
Figure 4: Temps jusqu'à progression – modèles paramétriques – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	38
Figure 5: Survie-sans-progression – modèles paramétriques – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	39
Figure 6: Survie-sans-progression – modèles paramétriques – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	40
Figure 7: Survie post-progression– modèles paramétriques – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	41
Figure 8: Durée de traitement – modèles paramétriques – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	43
Figure 9: Augmentation des coûts de prise en charge dans les 12 mois précédant le décès	50

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5 : Comparaison de la répartition des patients du bras de traitements standards selon l'étude KANTAR et l'essai KEYNOTE 177	34
Tableau 6: Caractéristiques des patients simulées dans l'analyse de référence	35
Tableau 7: Caractéristiques des patients français inclus dans l'étude Keynote 177	36
Tableau 8 : Temps jusqu'à progression – statistiques d'ajustement – pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	38
Tableau 9 : Temps jusqu'à progression – statistiques d'ajustement – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	39
Tableau 10 : Survie-sans-progression – statistiques d'ajustement - pembrolizumab (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	39
Tableau 11 : Survie-sans-progression – statistiques d'ajustement – bras comparateur (source : Rapport de l'industriel 03/2021)	40

Tableau 12 : Survie post-progression– statistiques d’ajustement - pembrolizumab (source : Rapport de l’industriel 03/2021)	41
Tableau 13: Taux de survenue hebdomadaire des évènements indésirables de grade 3 ou 4 (source : Rapport de l’industriel 03/2021)	41
Tableau 14 : Durée de traitement – statistiques d’ajustement – bras comparateur (source : Rapport de l’industriel 03/2021)	42
Tableau 15: Régression linéaire à effets mixtes avec les évènements indésirables, le statut de progression en co-variables	43
Tableau 16 : Coût d’acquisition des traitements considérés dans le modèle (source : rapport technique de l’industriel, mars 2021)	43
Tableau 17: Estimation des coûts d’administration	44
Tableau 18 : Coûts d’administration par protocole de chimiothérapie (source : rapport technique de l’industriel, mars 2021)	45
Tableau 19: Estimation du coût d’une résection chirurgicale	46
Tableau 20 : Coût d’hospitalisation des évènements indésirables (source : rapport technique de l’industriel, mars 2021)	47
Tableau 21: Coût de transport aller-retour selon le rapport de la Cour des comptes	49
Tableau 22: Parts de marché pour la seconde ligne suivant la progression sous régime de chimiothérapie ± thérapie ciblée	49
Tableau 23: Parts de marché pour la seconde ligne suivant la progression sous pembrolizumab	50
Tableau 24 : Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts (source : rapport technique de l’industriel, mars 2021)	51
Tableau 25: Validité externe des données modélisées (source : rapport de l’industriel post échange technique (27/09/2021)	52
Tableau 1. Analyses demandées	62



# Références bibliographiques

---

André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(23):2207-18.

Cour des Comptes. RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>

Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *New England journal of medicine*. 2013; 369(11):1023-34.

HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide\\_methodologique\\_\\_choix\\_methodologiques\\_pour\\_lanalyse\\_de\\_limpact\\_budgetaire\\_a\\_la\\_has\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf)

HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf)

KANTAR. CancerMPact. 2020. Available at: <https://www.kantar.com/expertise/health/da---syndicated-insights-and-reports-for-life-sciences/cancermpact>. Accessed: 01/01/2021.

Tanguy-Melac A, Aguade AS, Fagot-Campagna A, et al. Management and intensity of medical end-of-life care in people with colorectal cancer during the year before their death in 2015: A French national observational study. *Cancer Med*. 2019; 8(15):6671-83.

Tougeron D, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *International Journal of Cancer*. 2020; 147.

# Abréviations et acronymes

---

<b>ACE</b>	Analyse coût-efficacité
<b>ACU</b>	Analyse coût-utilité
<b>AIB</b>	Analyse d'impact budgétaire
<b>AIC</b>	<i>Akaike information criterion</i> (i.e critère d'information d'Akaike)
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AMO</b>	Assurance maladie obligatoire
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>AVG</b>	Année de vie gagnée
<b>BIC</b>	<i>bayesian information criterion</i> (critère d'information bayésien)
<b>CCAM</b>	Classification commune des actes médicaux
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CNEDIMTS</b>	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
<b>DAP</b>	Disposition à payer
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>ENC</b>	Échelle nationale des coûts
<b>GGT</b>	gamma glutamyl-transpeptidase
<b>GHM</b>	Groupe homogène de malades
<b>GHS</b>	Groupe homogène de séjours
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>IPC</b>	Indice des prix à la consommation
<b>ITT</b>	<i>Intention to treat</i> (i.e intention de traiter)
<b>NICE</b>	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>
<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>QALY</b>	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>RDI</b>	<i>Relative dose intensity</i> (i.e intensité de dose relative)
<b>SEM</b>	Service évaluation des médicaments
<b>SMR</b>	Service médical rendu

<b>SOC</b>	<i>Standard of care</i> (i.e. traitements standards)
<b>SPP</b>	Survie post-progression
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>TNB</b>	Table Nationale de Biologie
<b>TTP</b>	Temps jusqu'à progression

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

