



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# Libtayo (cemiplimab)

Traitement de 1<sup>re</sup> intention du  
cancer bronchique non à petites  
cellules localement avancé ou mé-  
tastatique

Validé par la CEESP le 14 décembre 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	5
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	5
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>7</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>9</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	9
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	19
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>22</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	22
4.1.1. Modélisation	22
4.1.2. Mesure et valorisation des coûts	28
4.1.3. Validation	35
<b>Table des annexes</b>	<b>37</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>43</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>45</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>46</b>

# 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 Sanofi Aventis France, soutient une demande d'inscription de Libtayo (cemiplimab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne l'utilisation du cemiplimab en monothérapie pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans  $\geq 50\%$  des cellules) sans aberration du gène EGFR, ALK ou ROS1, qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie définitive, ou un CBNPC métastatique. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 21/06/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 7 400 nouveaux patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, aucun prix n'était publié au J.O., le produit ayant un agrément collectivité uniquement.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) comme le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine;
- Le prix unitaire modélisé et revendiqué est de [REDACTED] € TTC par flacon de 350 mg.
- la dominance de cemiplimab versus pembrolizumab au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires (CA) prévisionnel de Libtayo (cemiplimab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. L'industriel explique que ce CA ne correspond finalement qu'à la prise en charge du cemiplimab dans l'indication concernée par la demande. L'industriel n'a pas communiqué le CA toute 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. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le carcinome basocellulaire avancé (AMM obtenue le 21 juin 2021) et le cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique.

#### 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 cemiplimab en monothérapie par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans la même indication, soit en 1<sup>re</sup> ligne de traitement des patients adultes CBNPC exprimant PD-L1 (dans  $\geq 50$  % des cellules tumorales) sans aberrations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie définitive ou un CBNPC ou métastatique. Cet objectif est cohérent avec la demande d'inscription au remboursement du cemiplimab sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

### 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 6 réserves mineures détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

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

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, le cemiplimab domine le pembrolizumab en monothérapie, puisqu'il est moins cher pour une efficacité supposée équivalente. Concernant la chimiothérapie standard : son exclusion ne peut se justifier sur le simple fait qu'elle ne soit plus le traitement de référence. Au regard de ces éléments, la CEESP considère que les résultats de l'analyse en scénario incluant les chimiothérapies doivent être interprétés comme les résultats de l'analyse de référence, d'autant plus que l'industriel a présenté l'intégralité des analyses de sensibilité de ce scénario. Ainsi, la frontière d'efficience se compose alors des chimiothérapies standards et du cemiplimab, avec un RDCR de 61 866 €/QALY versus les chimiothérapies sur un horizon temporel de 10 ans.

D'après les analyses de sensibilité probabilistes en scénario, sélectionnée par la CEESP comme analyse de référence, le cemiplimab devient la stratégie qui maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer d'environ 50 000 €/QALY.

Ces résultats sont influencés par les paramètres d'extrapolation du bras de traitement de référence ainsi que par l'efficacité relative du cemiplimab versus les chimiothérapies standards sur la survie sans progression et la survie globale.

Le prix du cemiplimab est un autre facteur clé de l'analyse de l'efficience, en modélisant différentes baisses de prix du cemiplimab, la dominance par rapport au pembrolizumab persiste de façon inhérente. Le RDCR du cemiplimab par rapport aux chimiothérapies est quant à lui diminué de 23 % pour une baisse du prix de cemiplimab de 10 % et de 68 % pour une baisse du prix de cemiplimab de 30 %. Une baisse de prix de 20 % de pembrolizumab, positionne cette immunothérapie sur la frontière d'efficience avec un RDCR de 19 596 936 €/QALY pour cemiplimab par rapport au pembrolizumab.

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

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros HT, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, le cemiplimab domine le pembrolizumab, il est moins cher pour une efficacité estimée équivalente ;
- Dans l'analyse sélectionnée par la CEESP comme analyse de référence :
  - la frontière d'efficience se compose des chimiothérapies standards et du cemiplimab. Le RDCR du cemiplimab versus les chimiothérapies est estimé à 61 866 €/QALY sur un horizon temporel de 10 ans ;
  - des baisses de prix de 20 % et 30 % génère des RDCR d'environ 33 000 €/QALY et 20 000 €/QALY respectivement ;
- au regard de l'état des connaissances, l'incertitude autour de ce résultat est faible.
- Les résultats sont conditionnés :
  - à un prix inférieur de cemiplimab par rapport à celui du pembrolizumab
  - 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'efficience 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 ;
- Malgré le fait qu'elle ne soit pas obligatoire, une analyse d'impact budgétaire aurait été intéressante, permettant d'estimer l'économie générée par l'arrivée du cemiplimab, dans la mesure où une dominance de ce traitement est observée.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- L'efficacité relative entre le cemiplimab et le pembrolizumab ;
- L'estimation des scores d'utilité des patients via le questionnaire EQ-5D-5L.

## 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'efficience**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Exclusion de la combinaison pembrolizumab + chimiothérapies alors qu'une partie de l'indication est superposable à celle du cemiplimab, et qu'elle serait utilisée en pratique d'après les résultats de l'étude de marché. L'impact sur le résultat est attendu être faible.	-		
<b>Modélisation</b>			
Absence de prise en compte des patients avec un score ECOG>1, exclus de la population de l'essai 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.	-		
Incertitude concernant la représentativité de l'estimation de la survie globale avec la pratique clinique courante où moins de 5 % des patients recevront une immunothérapie après la progression de la maladie après un traitement anti-PD1 alors que dans l'essai 42% des patients traités par la chimiothérapie et 14 % des patients traités en pré-progression par le cemiplimab reçoivent du cemiplimab au-delà de la progression de la maladie.	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
La méthode des moyennes simples utilisée afin d'estimer les scores d'utilités est peu robuste, ce qui induit de nombreux biais.	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Le rationnel justifiant la valorisation de certains EIs selon les GHS associés et d'autres selon des données issues de la littérature n'est pas présenté : la méthodologie utilisée n'est pas homogène.	-		
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
L'ensemble des paramètres économiques ne sont pas testés dans l'analyse de sensibilité déterministe limitant la portée des conclusions de ces analyses.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	Libtayo (cemiplimab) flacon 350 mg, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV).
Laboratoire	Sanofi
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 21/06/2021  Libellé de l'indication AMM : cemiplimab est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales) sans aberrations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont : un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie définitive, ou un CBNPC métastatique.
Indication demandée au remboursement	Identique à l'indication de l'AMM.
SMR revendiqué	Important dans la stratégie thérapeutique
ASMR revendiquée	Modérée dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Non
ATU ou RTU	Non
Prix publié au J.O.	Aucun prix publié au J.O.  Prix utilisé dans la modélisation pour un flacon de 350 mg solution à diluer : ████████ € TTC
Population cible	Population cible : 7 400 nouveaux patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an TTC
CA annuel	CA dans l'indication : ██████████ par an (à 2 ans) TTC CA toutes indications confondues : ██████████ par an (à 2 ans) TTC
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Non commercialisé

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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Libtayo est le cemiplimab. C'est un anticorps monoclonal entièrement humain de type G4 (IgG4) qui se lie au récepteur de mort cellulaire programmé-1 (PD-1) et bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2. Les récepteurs PD-1 sont exprimés à la surface des lymphocytes T qui arbitrent l'immunosuppression. En se liant aux PD-1, les ligands PD-L1 ou PD-L2 présents à la

	surface des cellules tumorales inhibent la réponse cytotoxique des lymphocytes T et facilitent ainsi l'échappement tumoral au mécanisme de surveillance immunitaire. Ainsi, les anti-PD-1 comme le cemiplimab en se liant au PD-1 agissent au niveau de l'activation des lymphocytes T et provoquent la lyse tumorale.
Pathologie concernée	Cancer bronchique non à petites cellules au stade localement avancé et inéligible à la radiochimiothérapie, ou métastatique.
Prise en charge thérapeutique	L'objectif de la prise en charge est de retarder la progression de la maladie, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie du patient. Le pembrolizumab constitue aujourd'hui le traitement de référence, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie en fonction du niveau d'expression PD-L1. L'atezolizumab dispose depuis peu d'une AMM dans cette indication.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 <sup>re</sup> intention.

**Tableau 4. Essais cliniques en cours**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
<b>Carcinome épidermoïde cutané (CEC)</b>	
ClinicalTrials.gov NCT02760498	Étude de phase 2 de REGN2810, un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre la mort programmée (PD-1), chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané avancé.
ClinicalTrials.gov NCT03969004	Étude randomisée, placebo –contrôle, en double aveugle évaluant en adjuvant cemiplimab versus placebo après radiothérapie chez des patients présentant un cancer épidermoïde cutané à haut risque
ClinicalTrials.gov NCT04154943	Étude de phase 2 sur le cemiplimab néoadjuvant dans le traitement du carcinome épidermique cutané de stade II à IV (M0).
<b>Carcinome basocellulaire avancé</b>	
ClinicalTrials.gov NCT03132636	Étude phase 2 évaluant REGN2810 (anticorps monoclonal anti PD-1) chez des patients présentant un cancer baso-cellulaire avancé, qui ont une progression de la maladie sous traitement de type inhibiteur de la voie de signalisation « hedgehog ».
<b>Cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique</b>	
ClinicalTrials.gov NCT03257267	Étude de phase 3, randomisée, ouverte évaluant REGN2810 versus chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes présentant un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique



## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Évaluer l'efficacité de cemiplimab en monothérapie par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans la même indication, soit en 1 <sup>re</sup> ligne de traitement des patients adultes CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans aberrations du gène EGFR, ALK ou ROS1, qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie définitive ou un CBNPC métastatique.	L'objectif est cohérent avec l'indication de l'AMM et la demande de remboursement.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : collective ou système de santé	Conforme	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : 10 ans <i>Analyse de sensibilité : 5 ans et 15 ans</i>	Acceptable	Pas de réserve
<b>Actualisation</b> : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% et 4%</i>	Conforme	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b> : elle correspond aux patients de l'essai clinique R2810-ONC-1624, soit les patients de la demande de remboursement à savoir, les patients atteints d'un CBNPC au stade localement avancé non éligible à la radiochimiothérapie définitive ou métastatique, dont les tumeurs expriment la protéine PD-L1 sur au moins 50 % des cellules tumorales (PD-L1 ≥50 %) sans aberrations du gène EGFR, ALK ou ROS1.  <b>Sous-population d'analyse</b> : aucune. Malgré un effet traitement moindre observé dans certains sous-groupes de patients (<65 ans, ECOG 0, cancer non-épidermoïde, métastases cérébrales...), ces résultats sont exploratoires et fondés sur un faible effectif, ils sont donc à interpréter avec précaution.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : cemiplimab</p> <p>Compareurs : pembrolizumab monothérapie</p> <p>L'industriel précise que l'atezolizumab en monothérapie et en association à une chimiothérapie est également recommandé dans cette indication, mais justifie son exclusion au regard des résultats d'une étude de marché Kantar, en France, sur la période Q4 2020, selon laquelle l'atezolizumab ne serait pas utilisé.</p> <p>Le pembrolizumab en association à une chimiothérapie et les chimiothérapies seules sont également recommandés dans l'indication, et seraient utilisés chez environ 18 % et 6 % des patients respectivement, d'après l'étude de marché. L'industriel apporte les arguments suivant pour justifier de leur exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les patients traités par une combinaison chimiothérapie-immunothérapie ont un profil clinique différent, soit en raison de leur capacité à tolérer la chimiothérapie, soit et surtout du fait d'un scénario clinique ne permettant pas de prendre le risque d'une progression précoce de la tumeur sous monothérapie. Ces patients n'apparaissent, de ce fait, pas éligibles à une monothérapie. De plus, les résultats d'une comparaison indirecte du cemiplimab vs pembrolizumab + chimiothérapie n'a pas permis de mettre en évidence une différence d'efficacité. L'exclusion de ce compareur ne devrait pas modifier la frontière d'efficience.</li> <li>– L'arrivée des immunothérapies a modifié la place de la chimiothérapie qui n'est plus le traitement de référence dans cette indication.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : inclusion des chimiothérapies standards (scénario complet avec exploration de l'incertitude)</i></p>	<p>L'exclusion de l'atezolizumab apparaît justifiée au regard de sa non-utilisation dans la pratique courante (étude Kantar).</p> <p>Pour le cas de la combinaison pembrolizumab + chimiothérapie : au regard de la superposition d'une partie de l'indication avec le pembrolizumab en monothérapie et des résultats de l'enquête Kantar, cette combinaison aurait pu être intégrée à l'analyse. Néanmoins, les résultats de la comparaison indirecte permettent d'estimer que l'impact de son inclusion sur le résultat serait négligeable.</p> <p>Concernant la chimiothérapie standard : son exclusion ne peut se justifier sur le simple fait qu'elle ne soit plus le traitement de référence. En effet, les résultats de l'étude de marché montrent qu'il subsiste une proportion non négligeable de patients qui reçoit ce traitement.</p> <p>Au regard de ces éléments, la CEESP considère que les résultats de l'analyse en scénario incluant les chimiothérapies doivent être interprétés comme les résultats de l'analyse de référence, d'autant plus que l'industriel a présenté l'intégralité des analyses de sensibilité de ce scénario.</p>	<p>Réserve mineure</p>

## Modélisation

<p><b>Population simulée</b> : elle correspond à la population de l'essai clinique R2810-ONC-1624.</p> <p><b>Analyse de la représentativité</b> : comparaison des caractéristiques des patients de l'essai à 2 études françaises (détail dans le Tableau 5 du complément C) :</p>	<p>La population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse, et semble transposable à la population française. 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. 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>Réserve mineure</p>
---	--	------------------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– l'étude PEMBREIZH, étude rétrospective dans des centres de la région Bretagne chez les patients atteints de CBNPC de stade III et IV PD-L1 ≥50 %, sans mutation de l'EGFR/ALK et ayant reçu le pembrolizumab en première ligne de traitement (N=108) ;</li> <li>– les caractéristiques des patients de l'étude Kantar citée ci-dessus. Les données présentées sont les caractéristiques des patients localement avancés non-candidats à une radiochimiothérapie définitive ou métastatiques, exprimant fortement le PD-L1 et sans mutation de l'EGFR/ALK (N=319).</li> </ul> <p>Des différences classiquement observées entre essai clinique et pratique courante peuvent être relevées,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– âge moyen et médian de 63 ans dans l'essai, contre 66 ans (médiane) dans l'étude Kantar et 67 ans (moyenne) dans l'étude PEMBREIZH ;</li> <li>– absence de patient avec un score ECOG 2 dans l'essai, alors que ces patients représentent entre 18 % et 23 % d'après les données françaises.</li> </ul> <p>Toutefois, on observe une différence sur le type histologique de cancer, avec l'inclusion d'une plus grande proportion de patients présentant un CBNPC de type épidermoïde dans l'essai, par rapport à la proportion qu'ils pourraient représenter en France. L'industriel explique que le pronostic de ces patients étant moins bon, il n'est pas attendu que cette différence soit en faveur de la stratégie à l'étude.</p>	<p>D'après les études Kantar et PEMBREIZH, les patients avec un score ECOG&gt;1 pourraient représenter respectivement 18 % et 23 % de la population d'analyse.</p>	
<p><b>Modèle</b> : Modèle de survie partitionnée en 3 états de santé</p> <p><b>États du modèle</b> : survie sans progression (SSP), survie post progression (SPP) et décès.</p>	<p>Le choix du modèle est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et les données collectées dans l'essai.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables</b> : EI de grade 3 et 4 observés dans l'essais R2810-ONC-1624 pour le cemiplimab et la chimiothérapie, et ceux observés dans l'essai Keynote-024 pour le pembrolizumab. Il est fait l'hypothèse qu'ils n'ont d'impact que sur l'utilité et les coûts, et sont modélisés à chaque cycle sous traitement.</p> <p><b>Arrêts de traitement</b> : arrêts observés dans l'essai R2810-ONC-1624, c.-à-d. la progression, la survenue d'un EI, à la discrétion du médecin ou du patient lui-même, en cas de perte de vue du patient ou du retrait de son consentement.</p> <p><b>Traitement post-progression</b> : traitements observés dans l'étude de marché Kantar, impact sur les coûts à chaque cycle sous traitement.</p>	<p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 10 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Équivalence d'effet traitement du cemiplimab avec le pembrolizumab sur toute la durée de l'horizon temporel</li> <li>– Maintien de l'effet traitement du cemiplimab par rapport à la chimiothérapie sur toute la durée de l'horizon temporel.</li> </ul> <p>Hypothèse de proportionnalité des risques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Testée pour chacun des essais inclus dans la comparaison indirecte, à partir de l'inspection des courbes de fonctions de risques cumulés et des tests des résidus standardisés de Schönfeld.</li> <li>– Ces analyses ont invalidé l'hypothèse des risques proportionnels concernant les critères de résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG)</li> <li>– Dans ce contexte, des modèles à polynômes fractionnaires ont été considérés pour la méta-analyse en réseau (MAR). Cette approche a permis d'inclure dans la simulation des HR variables dans le temps, en référence au bras de traitement « chimiothérapie », l'intervention commune aux essais cliniques inclus. Des distributions paramétriques ont été appliquées à la courbe du bras de traitement commun afin d'extrapoler ces données au-delà de l'horizon temporel.</li> </ul>	<p>Les choix relatifs à la gestion de la dimension temporelle sont acceptables.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Méthode d'estimation des proportions de patients par état</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– % SSP : estimation directe par la méthode de l'aire sous la courbe.</li> <li>– % SPP : estimation indirecte par %SG - %SSP.</li> <li>– % décès : estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG).</li> </ul>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Sources de données pour estimer les fonctions de survie (SG et SSP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Essai R2810-ONC-1624</li> </ul> <p>Données de l'essai R2810-ONC-1624 (essai de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert ayant inclus 710 patients comparant cemiplimab à la chimiothérapie dans l'indication d'AMM).</p>	<p><b>Transposabilité des résultats de survie globale</b></p> <p>44 % des patients traités par la chimiothérapie et 14 % des patients traités en pré-progression par le cemiplimab reçoivent du cemiplimab au-delà de la progression de la maladie. Dans ce contexte, la survie globale des patients du bras cemiplimab et du bras chimiothérapie est susceptible d'être augmentée. De plus, le cemiplimab n'étant pas indiqué en post-progression la survie globale observée</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SG (co-critère principal) : HR=0,676 (IC95% [0,525 ; 0,870])</li> <li>- SSP (co-critère principal) : HR = 0,593 (IC95% [0,491 ; 0,718])</li> </ul> <p>— Méta-analyses en réseau : Utilisée pour dériver des HR de SG et SSP de tous les comparateurs vs la chimiothérapie</p> <p><b>Méthode d'estimation des courbes de survie</b></p> <p>Extrapolation des courbes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) du bras chimiothérapie de l'essai R2810-ONC-1624. Des HR issus de la MAR sont appliqués à ces courbes pour dériver la survie des autres traitements inclus dans l'analyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Estimation et extrapolation des courbes de SSP et de SG du bras chimiothérapie (bras de référence)</li> </ul> <p>Les courbes de SSP et de SG de l'essai R2810-ONC-1624 ont été utilisées. Une distribution paramétrique a été appliquée à chacune de ces 2 courbes afin de les extrapoler au-delà de la période d'observation.</p> <p>La sélection de la distribution paramétrique pour l'analyse de référence a été effectuée selon sa compatibilité avec le modèle sélectionné pour la MAR, la qualité de l'ajustement statistique (AIC/BIC) ainsi que sa pertinence clinique. Le détail est présenté en complément C (Tableau 6 et Tableau 7).</p> <p>Un modèle à polynôme fractionnaire a été sélectionné pour l'extrapolation de la SSP, un modèle exponentiel a été sélectionné pour celle de la SG (Figure 3 et Figure 4 du complément C). Des analyses de sensibilités ont été conduites faisant varier la sélection de la fonction paramétrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Estimation des courbes de survie pour les autres traitements</li> </ul> <p>Les HR issus de la MAR ont été appliqués aux courbes de SSP et de SG obtenues pour le bras chimiothérapie.</p> <p>Pour les données de SSP et de SG : l'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée pour l'ensemble des études incluses dans le réseau de la MAR (d'après l'examen visuel des diagrammes logarithmiques et le test des résidus de Schoenfeld), une MAR à polynômes fractionnaire a été conduite dont le réseau est présenté en complément C (Figure 2). Les courbes de survie obtenue via l'application des HR sont présentés en complément C (Figure 3 et Figure 4).</p>	<p>au sein de l'essai R2810-ONC-1624 est non représentative de la pratique clinique courante. L'incertitude associée à ce choix n'a pas été estimée mais devrait être limitée au regard de la proportion de patient du bras cemiplimab ayant reçu le cemiplimab après la progression de la maladie (14 %). De plus, la survie globale des patients traités par la chimiothérapie est également augmentée : l'analyse semble ainsi conservatrice. Enfin, les données présentées en validation externe montrent une cohérence entre l'estimation de la survie globale observée à long terme sur des patients ne recevant pas d'immunothérapie en 2<sup>e</sup> ligne avec l'estimation de la SG du modèle.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>– Continuité de traitement après-progression</p> <p>Les essais R2810-ONC-1624 et KEYNOTE-024 autorisaient les patients du bras comparateur à recevoir le traitement à l'essai après progression. De plus, l'essai R2810-ONC-1624, autorisait les patients à poursuivre le cemiplimab en combinaison à la chimiothérapie après progression dans le bras de traitement. En ce qui concerne les analyses de la SSP, le traitement par le cemiplimab reçu par les patients affectés au bras chimiothérapie, et le traitement par cemiplimab avec une chimiothérapie additionnelle chez les patients affectés au bras cemiplimab n'ont pas d'impact sur l'analyse de la SSP car le traitement a eu lieu après la confirmation de la progression de la maladie.</p>		
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables :</b> Sélection sur la fréquence (&gt;1 %) dans l'essai R2810-ONC-1624 pour la chimiothérapie et le cemiplimab et dans l'essai KEYNOTE-024 pour le pembrolizumab. La liste des EI et leur fréquence observée sur la durée de suivi des essais sont présentées dans le complément C (Tableau 8) Tableau 8.</p> <p><b>Durée de traitement :</b> Dans l'essai R2810-ONC-1624, les patients pouvaient soit continuer le cemiplimab jusqu'à progression, soit arrêter le traitement en cas de divers événements. Cependant, il était possible pour les patients traités par le cemiplimab en 1<sup>re</sup> ligne de continuer le traitement en association à la chimiothérapie après progression. Afin de ne refléter que la durée de traitement par le cemiplimab en monothérapie en première ligne de traitement, les durées de traitement sont donc supposées être équivalentes à la survie sans progression. Une approche similaire a été considérée pour les patients traités par le pembrolizumab étant donné que les données de durée de traitement n'étaient pas disponibles dans la littérature.</p>	<p>Les choix relatifs à l'estimation des événements intercurrents sont acceptables.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Validation</b></p>		
<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). Une comparaison des simulations aux résultats de l'essai clinique a été réalisée. De plus les résultats ont également été présentés aux experts cliniciens du comité scientifique.</p>	<p>L'ensemble des éléments documentant la validation interne et externe du modèle est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><b>Validation externe :</b> Les résultats du modèle et notamment les simulations à long terme ont été comparés aux données de quatre études (présentés dans le complément C, Tableau 19) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Des données de vie réelles américaine sur l'efficacité des immunothérapies en 1L du CBNPC dans la population PD-L1≥50 %, non épidermoïdes (suivi médian 24 mois).</li> <li>— Les données de survie à 5 ans de l'essai KEYNOTE-024 évaluant pembrolizumab en monothérapie en 1L du CBNPC avancé, dans la population PD-L1≥50 %.</li> <li>— Les données de survie à deux ans de l'essai KEYNOTE-042 évaluant pembrolizumab en monothérapie en 1L du CBNPC avancé et métastatique, dans la population PD-L1≥50 %.</li> <li>— Les données de survie à 5 ans de l'essai KEYNOTE-001 dans le sous-groupe de patients naïfs de traitement, essai de phase I évaluant pembrolizumab en monothérapie dans le CBNPC avancé, dans la population PD-L1≥50 %.</li> </ul> <p><b>Validation croisée :</b> Aucune donnée de modélisation à ce jour disponible en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans aberrations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie définitive ou un CBNPC ou métastatique permettant de mener une validation croisée.</p>		
<p><b>Estimation de l'utilité</b></p> <p><b>Sources de données :</b> Les données d'utilité utilisées pour les états de santé du modèle ont été obtenues à partir des réponses au questionnaire EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) collecté dans l'essai R2810-ONC-1624. Les questionnaires étaient complétés le premier jour de chaque cycle de traitement du cemiplimab (soit toutes les 3 semaines), pour les six premières doses puis une fois tous les trois cycles (soit toutes les 9 semaines). Les scores obtenus ont été convertis au score EQ-5D-3L, selon l'algorithme de Longworth, et en préférence française. En raison de résultats incohérents cliniquement, l'approche des moyennes simples a été utilisée et non une estimation par modèle</p>	<p>L'absence de recueil de qualité de vie à partir de l'EQ-5D au sein de l'essai R2810-ONC-1624, impose un mapping dans l'estimation des scores d'utilité générant une incertitude. Bien que le questionnaire QLQ-C30 soit cliniquement pertinent en oncologie, il est à ce jour étonnant de ne pas mener un essai clinique pivot en recueillant le questionnaire EQ-5D. De plus, la méthode des moyennes simples utilisée pour l'estimation des scores d'utilité, est peu robuste induisant de nombreux biais (absence de prise en compte de la corrélation intra-patient, absence de prise en compte de caractéristique ou d'évènement influençant la qualité de vie du patient).</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve						
<p>mixte. Les désutilités associées aux événements indésirables sont issues de la littérature (Tableau 8).</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-progression</td> <td>0,603</td> </tr> <tr> <td>Post-progression</td> <td>0,527</td> </tr> </tbody> </table>	Etat de santé	Utilité	Pré-progression	0,603	Post-progression	0,527	<p>L'analyse de sensibilité réalisée à partir des données de Chouaid (2019) et al ne permet pas de documenter l'incertitude associée à ce choix méthodologique en l'absence de présentation de la méthode utilisée pour l'estimation des scores d'utilité.</p>	
Etat de santé	Utilité							
Pré-progression	0,603							
Post-progression	0,527							

### Estimation des coûts

La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C, du Tableau 18.

Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021. Une actualisation des coûts en €2021 a été réalisée à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé de l'INSEE pour les données ne disposant pas de valorisation disponible pour l'année 2021.

**Coûts d'acquisition des traitements** : Les prix des produits inscrits sur la liste des spécialité tarifées en sus du GHS ont été obtenus de l'historique des unités communes de dispensation (UCD) prises en charge en sus publiée par l'ATIH. Pour les autres stratégies, prises en charge dans le cadre de la TAA, aucun coût d'acquisition n'a été considéré en plus du coût d'administration. Concernant la valorisation du bras chimiothérapie : à l'exception du pemetrexed, l'ensemble des chimiothérapies ne font pas l'objet d'une prise en charge par la liste en sus et n'introduisent donc pas de coût additionnel. Dans le modèle, il a été supposé que tous les patients non-épidermoïdes recevaient une chimiothérapie à base de pémétrexed. La proportion de patients non-épidermoïdes incluse (56,8 %) est obtenue du CSR de l'essai R2810-ONC-1624. Les coûts d'acquisition des médicaments sont présentés dans le complément C, Tableau 9).

**Administration des traitements** : L'industriel applique dans son modèle, des coûts d'administration 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 les recommandations de la HAS et l'avis d'experts. La valorisation a

### Valorisation des évènements indésirables

Le rationnel justifiant la valorisation de certains EIs selon les GHS associés et d'autres selon des données issues de la littérature n'est pas présenté. Ainsi la méthodologie utilisée n'est pas homogène. L'incertitude associée à cette hypothèse n'est pas évaluée mais devrait être limitée, en effet seuls 4 EIs sur 16 ont été valorisés à partir de données issues de la littérature.

Réserve mineure



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, tarif CCAM et TNB. Le détail du calcul du coût du suivi médical est présenté dans le complément C.</p> <p><b>Événements indésirables</b> : Les coûts de prise en charge des événements indésirables sont estimés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Par la valorisation des GHS correspondants lorsque la définition de l'événement impose une hospitalisation.</li> <li>— La littérature dans le CBNPC</li> <li>— Des avis d'experts.</li> </ul> <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.</p> <p><b>Traitements post-progression</b> : Les traitements post-progressions considérée ont été identifiés à partir des données de l'étude Kantar, représentant les données de la pratique clinique courante. Les durées de traitement ont été obtenues des recommandations publiées ou des RCP des produits ou des avis rendus par la commission de la transparence. Plus de détails relatifs à l'estimation des traitements post-progression sont présentés dans le complément C.</p> <p><b>Soins de fin de vie</b> : valorisés via l'ENC 2018. Un coût de transport aller est pris en compte (Tableau 17).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 10 % des patients ne reçoivent pas de traitement en post-progression ; absence de coût en post-progression.</i></p>		
<p><b>Analyse de l'incertitude</b></p>		
<p><b>Analyse de sensibilité sur les choix structurants et la modélisation</b> : horizon temporel, taux d'actualisation, le prix de cemiplimab et de pembrolizumab (PPTTC), population, histologie, les modèles paramétriques retenus pour extrapoler les données de survie sans progression et de survie globale, décroissance effet traitement dans le temps, EQ-5D-5L, utilité issus des données de la littérature, Désutilités liées aux EI incluses dans les valeurs par état de santé, prix cemiplimab et pembrolizumab (-30 %, -20 %, -10 %), arrêt de traitement à 24 mois pour les immunothérapies, 10 % de patients ne reçoivent pas de</p>	<p>L'ensemble des paramètres économiques ne sont pas implémentés dans l'analyse de sensibilité déterministe limitant la portée des conclusions de ces analyses.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>traitement en post-progression, absence de coût en post-progression (cf. ci-dessus pour le détail).</p> <p><b>Analyse déterministe sur les paramètres</b> : bornes arbitraires (+/- 20 %) ou intervalle de confiance à 95 %. Variables testées : paramètre de la distribution de la courbe de référence (SSP et SG) et paramètres de l'effet traitement, scores d'utilité, coûts de suivi.</p> <p><b>Analyse probabiliste</b> (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paramètres de l'effet traitement sur la SSP : distribution normale</li> <li>- Paramètres de l'effet traitement sur la SSP : distribution normale</li> <li>- Fréquences EI : distribution Beta</li> <li>- Scores d'utilité : distribution Beta</li> <li>- Perte de QALY : distribution Beta</li> <li>- Coûts administration, acquisition, EI, suivi, soins palliatifs : distribution Gamma</li> </ul>		

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

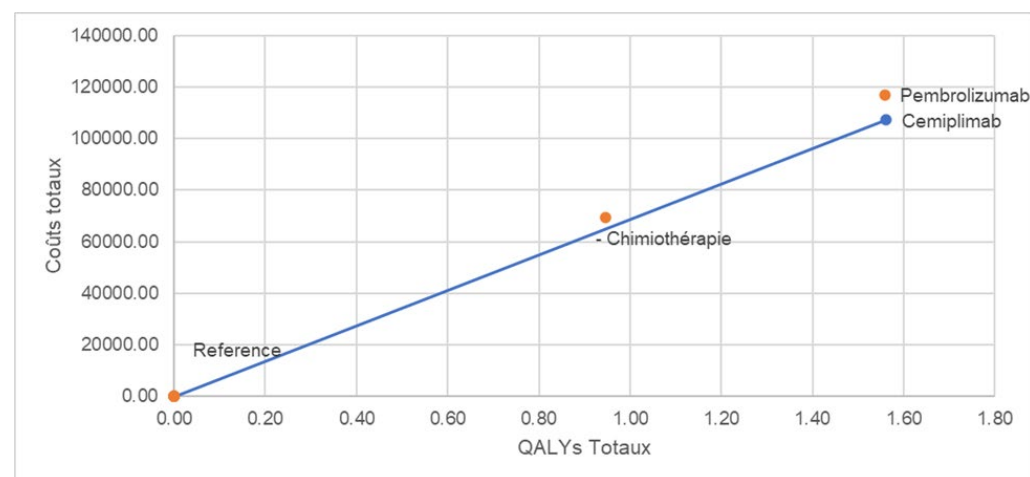
### Résultats de l'analyse de référence

#### Résultats

Cemiplimab est moins cher et aussi efficace que pembrolizumab, cemiplimab est donc dominant. Dans l'analyse sélectionnée par la CEESP comme analyse de référence, la frontière d'efficience se compose des chimiothérapies standard et du cemiplimab. Le RDCR de cemiplimab versus les chimiothérapies standard sur un horizon temporel de 10 ans et de 61 866 €/QALY.

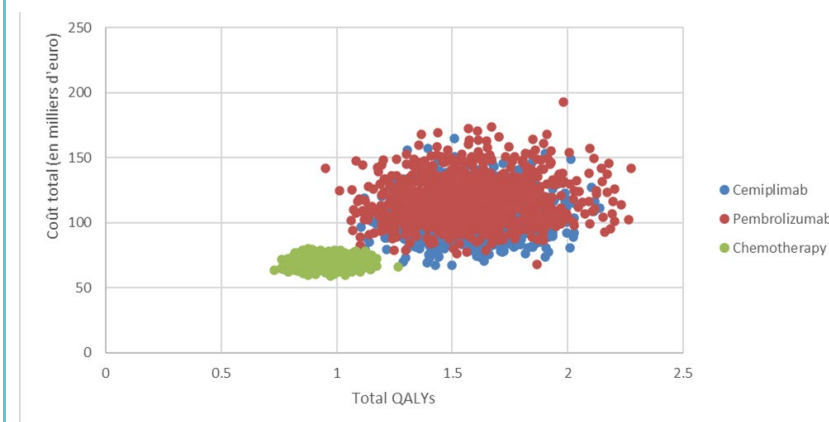
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapies standards	69 354	0,95		-	-
Cemiplimab	107 092	1,56			61 866
Pembrolizumab	116 967	1,56		Dominé	Dominé

#### Frontière d'efficience

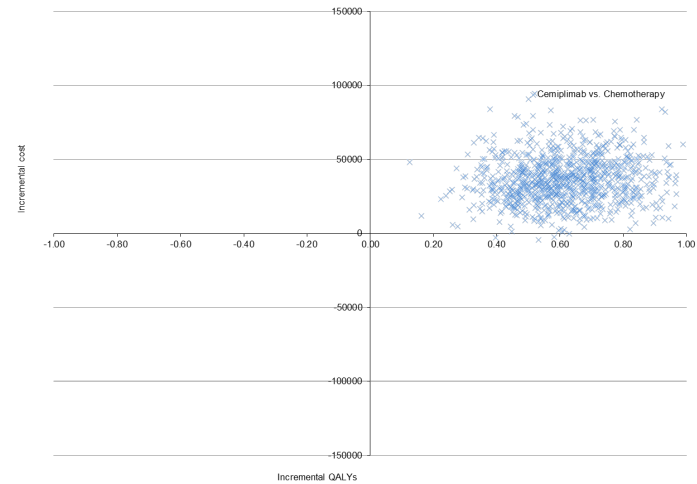


### Analyse probabiliste associée

Les résultats de l'analyse de sensibilité dans le plan coût-efficacité sont présentés dans le graphique ci-dessous. Elle confirme l'impossibilité de distinguer les 2 immunothérapies puisque les 2 nuages de points sont complètement superposables.

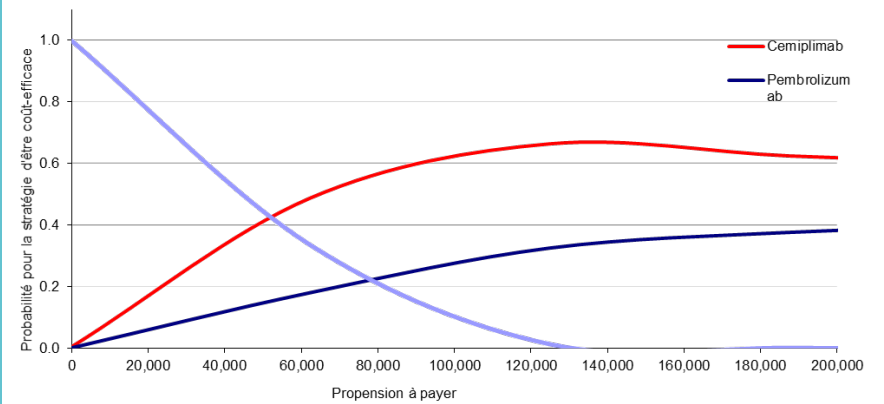


Le graphique ci-dessous présente les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste comparant le cemiplimab aux chimiothérapies standards. À l'issue des 1 000 simulations, le RDCR moyen du cemiplimab est estimé à 58 549 €/QALY versus 61 386 €/QALY pour l'analyse de référence.



À partir d'une disposition à payer d'environ 50 000 €/QALY le cemiplimab maximise le bénéfice net. La probabilité maximale du cemiplimab d'être efficace est de 70 % à un seuil de 120 000 €/QALY.

### Courbe d'acceptabilité



## Analyse de l'incertitude

### Analyses de sensibilité déterministes

Variable	Valeur du RDCR		Pourcentage de variation du RDCR	
	valeur basse du paramètre	valeur haute du paramètre	min	Max
SSP, distribution de la courbe de référence	115 849	9 664	87 %	-84 %
SSP, effet de cemiplimab	95 241	29 021	54 %	-53 %
SG, distribution de la courbe de référence	52 535	78 949	-15 %	28 %
SG, effet de cemiplimab	54 380	73 460	-12 %	19 %
Utilité, pré-progression	64 350	59 915	4 %	-3 %
Utilité, post-progression	62 802	61 318	2 %	-1 %
Coûts de suivi, pré-progression	61 842	62 277	0 %	1 %
Coûts de suivi, post-progression	62 049	62 049	0 %	0 %

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

### 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

#### 4.1.1. Modélisation

##### 4.1.1.1. Population simulée,

#### Analyse de la représentativité de la population simulée

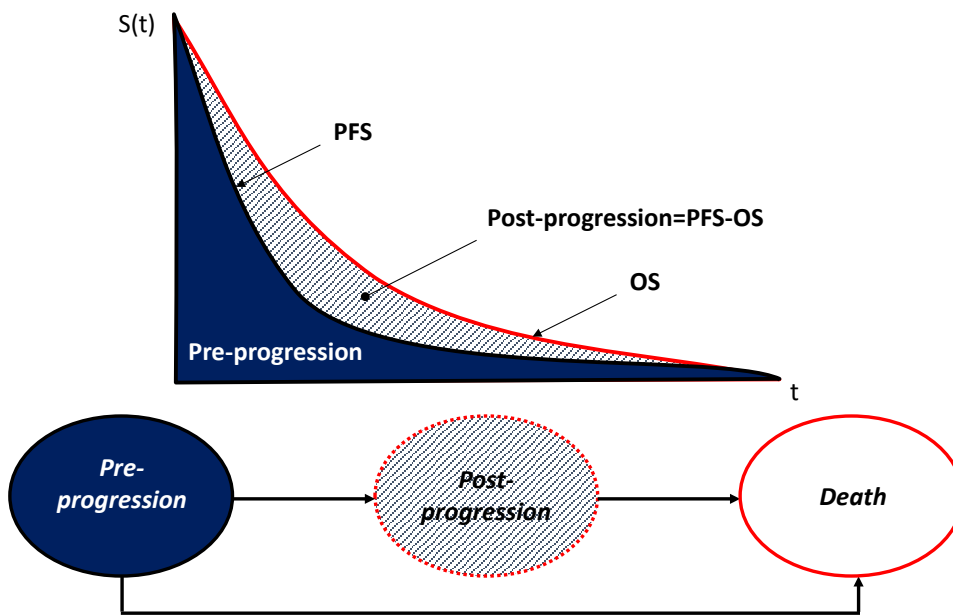
Tableau 5 Caractéristiques des patients de l'étude comparés à la population française (source : rapport technique de l'industriel, novembre 2021)

Patients	R2810-ONC-1624		Étude Kantar (étude de marché Q4-2020) (N=319)	Étude PEMBREIZH (étude rétrospec- tive patients ayant reçu pembro- lizumab – 2018) (N=108)
	ITT (N=710)	m-ITT (N=563)		
<b>N</b>	710	563	319	108
<b>Age</b>				
Age moyen (sd)	63,1 (8,36)	63,5 (8,33)	66,3	NR
Médiane	63	64	NR	67
Min, Max	31-84	31-84	NR	37-87
≥65	45,1 %	54,0 %	56 %	NR
<65	54,9 %	46,0 %	44 %	NR
<b>Genre</b>				
Homme	85,4 %	85,1 %	68 %	64,8 %
Femme	14,6 %	14,9 %	32 %	35,2 %
<b>Score ECOG (%)</b>				
0	27,0 %	27,0 %	24 %	15,8 %
1	73,0 %	73,0 %	58 %	49,1 %
2	0 %	0 %	18 %	23,1 %
<b>Histologie (%)</b>				
Epidermoïde	43,8 %	43,2 %	35 %	25,9 %
Non-épidermoïde	56,2 %	56,8 %	65 %	74,1 %
<b>Métastases cérébrales (%)</b>				
Oui	11,7 %	12,1 %	12%	17,6 %
Non	88,3 %	87,9 %		82,4 %

Stade (%)				
III.b	16,2 %	15,5 %	3 %	13,0 %
IV	83,8 %	84,6 %	97 %	87,0 %

#### 4.1.1.2. Structure du modèle

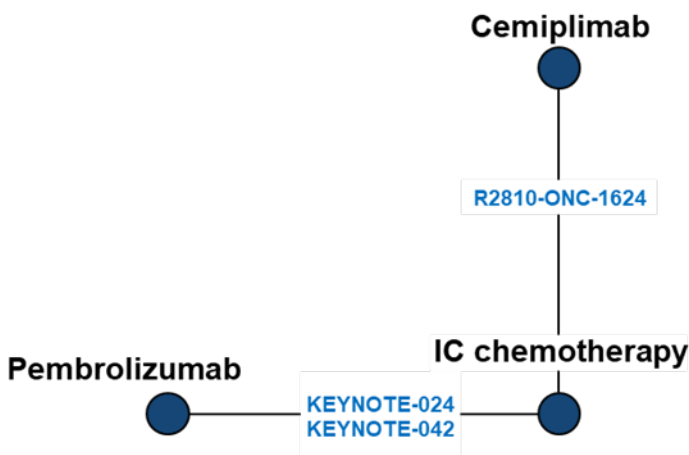
Figure 1: Structure du modèle d'efficace (rapport industriel - juin 2021)



#### 4.1.1.3. Estimation des courbes de survies

##### Sources de données

Figure 2: Réseau pour l'analyse de référence



##### Méthode d'estimation

Premièrement la distribution sélectionnée doit être compatible avec le modèle sélectionné pour la MAR (P1=0 ; P2=-0,5 pour la SSP et P1=1 ; P2=-0,5 pour la SG). Cela implique que la distribution appliquée à la courbe de référence doit partager la même valeur du paramètre P1 que le modèle utilisé pour

obtenir les hazard ratios non constants. De plus, les distributions log-logistique et log-normale ne sont pas compatibles avec les modèles à polynômes fractionnaires.

Parmi les distributions possibles, la qualité de l'ajustement statistique a été évaluée en dérivant les critères AIC et BIC.

- Courbe de survie globale

**Tableau 6: AIC et BIC pour le bras chimiothérapie pour la courbe de SG**

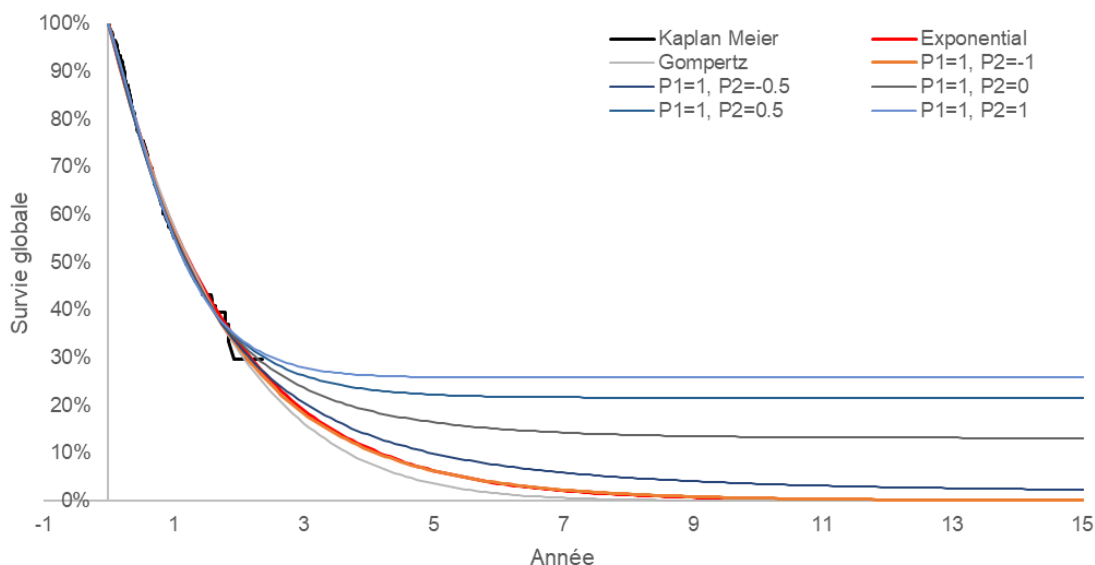
Distribution	AIC	BIC
PF 0 ; -1	Non compatible	
PF 1 ; -1	1153,71	1165,32
PF 0 ; -0,5	Non compatible	
PF 1 ; -0,5	1153,02	1164,63
PF 0 ; 0	Non compatible	
PF 1 ; 0	1152,52	1164,13
PF 0 ; 0,5	Non compatible	
PF 1 ; 0,5	1152,65	1164,26
PF 0 ; 1	Non compatible	
PF 1 ; 1	1153,11	1164,72
PF 0 (Weibull)	Non compatible	
PF 1 (Gompertz)	1154,67	1162,41
Lognormale	Non compatible	
Log-logistique	Non compatible	
Exponentielle	1152,92	1156,79

La distribution exponentielle présentant le meilleur ajustement statistique, ne générant pas de plateau ou autres résultats cliniques contre intuitif, a été sélectionnée pour l'analyse de référence.

Trois autres distributions simulaient une survie globale supérieure à la mortalité générale (P1=1 et P2=0 et P1=1 ; P2=-0,5) ce qui par conséquent ne semble pas crédible d'un point de vue clinique. La troisième (P1=1 et P2=1 et P1=1 ; P2=0,5) générerait un plateau après 3 ans. Par conséquent, la distribution suivante présentant le plus faible AIC (P1=1 et P2=-1) a été considérée en analyse de sensibilité.



Figure 3: Courbes extrapolées de survie globale du bras chimiothérapie, par distribution



— Courbe de survie sans progression

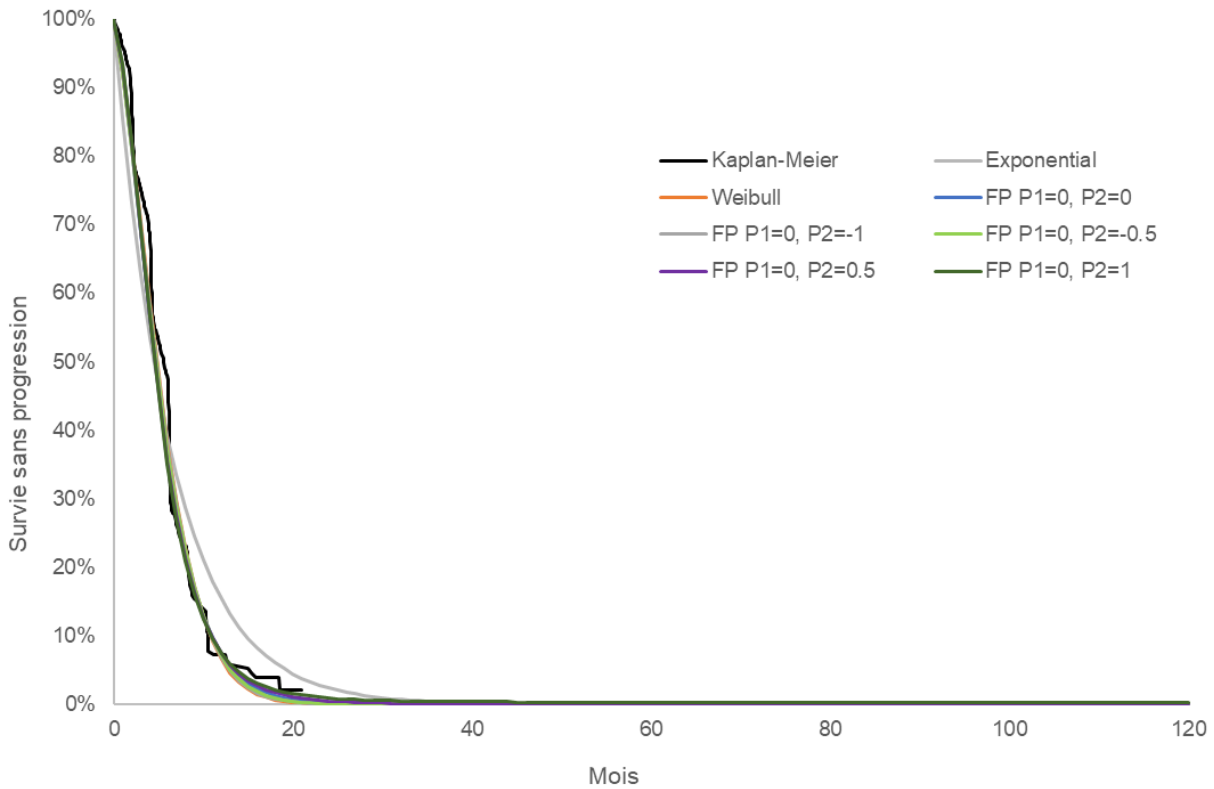
Tableau 7: AIC et BIC pour le bras chimiothérapie pour la courbe de SSP

Distribution	AIC	BIC
PF 0 ; -1	1428,60	1440,21
PF 1 ; -1	Non compatible	
PF 0 ; -0,5	1427,40	1439,01
PF 1 ; -0,5	Non compatible	
PF 0 ; 0	1424,95	1436,56
PF 1 ; 0	Non compatible	
PF 0 ; 0,5	1422,01	1433,62
PF 1 ; 0,5	Non compatible	
PF 0 ; 1	1419,37	1430,98
PF 1 ; 1	Non compatible	
PF 0 (Weibull)	1427,24	1434,98
PF 1 (Gompertz)	Non compatible	
Lognormale	Non compatible	
Log-logistique	Non compatible	
Exponentielle	1498,87	1502,74

Les deux courbes présentant les AIC les plus faibles (P1=0 et P2=1 et P1=0 et P2=0,5) n'ont pas été retenues car les toutes génèrent un plateau à partir de l'année 3 et par conséquent, la survie sans progression dépassait la survie globale en année 6 pour le bras du cemiplimab et en année 8 et 12 pour le bras du pembrolizumab. De ce fait, la distribution présentant le troisième meilleur ajustement statistique (P1=0 et P2=0) a été considérée pour l'analyse de référence (tous les patients ont progressé au mois 40).

La distribution de Weibull ( $P1=0$ ) a été considérée en analyse de sensibilité car elle permettait de générer les résultats les plus conservateurs et présentait le quatrième AIC le plus faible.

Figure 4: Courbes extrapolées de survie sans progression du bras chimiothérapie, par distribution



### Données introduites dans le modèle

Figure 5: Survie sans progression modélisée en analyse de scénario sur l'horizon temporel

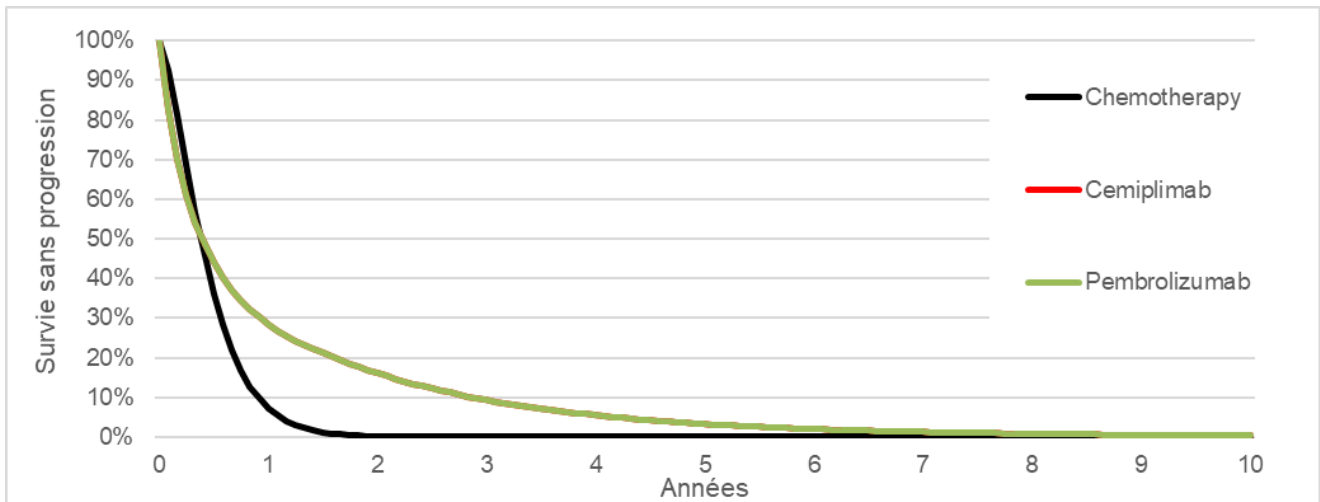
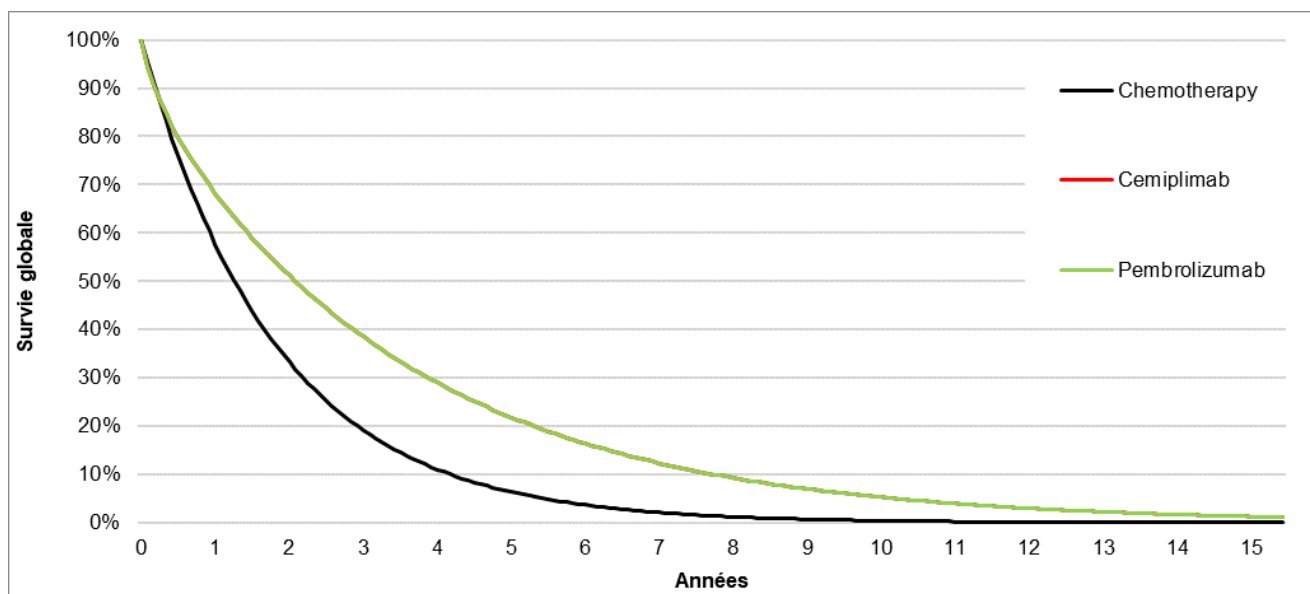


Figure 6: Survie globale modélisée en analyse de scénario sur l'horizon temporel



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

##### Événements indésirables

Tableau 8 : Prise en compte des événements indésirables

Évènement indésirable	Cemiplimab	Pembrolizumab	Chimiothérapie	Désutilité (référence)	Durée (jours)	Coût (référence)
Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	2,20%	2,60%	0,30%	-0,053 (hypothèse)	30	1 000 € (ENC)
Anémie	0,60%	1,90%	14,90%	-0,250 (Zargar 2018)	0,68	1 243 € (ENC)
Diminution de l'appétit	0,30%	0%	0,30%	-0,054 (hypothèse)	30	2 033 € (ENC)
Réaction cutanée	1,10%	0%	0%	-0,032 (Nafees 2008)	30	231 € (Chouaid 2017)
Diarrhée	0,30%	3,90%	1,80%	-0,047 (Nafees 2008)	30	2 052 € (ENC)
Fatigue	0,80%	1,90%	1,20%	-0,073 (Nafees 2008)	30	584 € (Chouaid 2017)
Anomalies	1,20%	0%	0,60%	-0,053 (Nafees 2008)	30	718 € (ENC)

d'autres taux d'enzymes sériques						
<b>Pneumonies et pleurésies banales</b>	1,40%	3,90%	2,00%	-0,200 (hypothèse)	10,74	2 102 € (ENC)
<b>Prise de poids</b>	0,60%	0%	0%	-0,053 (Zargar 2018)	30	0 € (Hypothèse)
<b>Déshydratation</b>	0%	1,30%	0,30%	-0,053 (hypothèse)	30	3 737 € (Chouaid 2017)
<b>Dyspnée</b>	0,60%	0%	0,30%	-0,050 (hypothèse)	30	827 € (ENC)
<b>Troubles métaboliques</b>	0,60%	0%	1,50%	-0,053 (hypothèse)	30	2 153 € (ENC)
<b>Hypoalbuminémie</b>	0,30%	0%	0,90%	-0,053 (Doyle 2008)	30	0 € (avis experts)
<b>Neutropénie</b>	0,60%	0%	10,20%	-0,090 (hypothèse)	30	1 911 € (ENC)
<b>Colites</b>	0%	1,30%	0%	-0,047 (hypothèse)	30	1 041 € (ENC)
<b>Diabète</b>	0%	1,30%	0%	-0,053 (Nafees 2008)	30	7 719 € (Chouaid 2017)

## 4.1.2. Mesure et valorisation des coûts

### 4.1.2.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

#### Coût d'acquisition des traitements

Les prix des produits inscrits sur la liste des spécialité tarifées en sus du GHS ont été obtenus de l'historique des unités communes de dispensation (UCD) prises en charge en sus et publiées par l'ATIH. Pour les autres stratégies, prises en charge dans le cadre de la TAA, aucun coût d'acquisition n'a été considéré en plus du coût d'administration.

Tableau 9 : Coût d'acquisition des traitements considérés dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, novembre 2021)

Poste	UCD	Coût unitaire par UCD (€2021)	Commentaire
<b>Cemiplimab (Libtayo®)</b>	Flacon de 350 mg	Coût unitaire par UCD TTC : ████████ €	-
<b>Pembrolizumab (Keytruda®)</b>	Flacon de 50 mg	Coût unitaire par UCD TTC : 1 323,52 €	-
<b>Analyse de sensibilité</b>			

<b>Pémétréxed</b>	Flacon de 100 mg	Coût unitaire par UCD TTC : 126,62 €	-
<b>Cisplatine</b>	N/A	0 €	Spécialité non inscrite sur la liste des spécialités facturables en sus de la tarification à l'activité dans cette indication
<b>Gemcitabine</b>	N/A	0 €	
<b>Paclitaxel</b>	N/A	0 €	

## Coût d'administration des traitements

Toutes les stratégies nécessitant une administration par intra-veineuse (IV), le coût d'administration a été estimé par le coût moyen d'un séjour pour chimiothérapie en séance. L'hospitalisation de jour étant le mode principal d'administration, les administrations en hospitalisation à domicile ne sont pas incluses.

Le coût complet hors structure des chimiothérapies pour tumeur en séances (GHM : 28Z07Z) de l'étude nationale des coûts (ENC) de la médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) 2018 pour le secteur public et le secteur privé a été pris en compte. Les coûts des molécules facturées en sus ont été soustraits aux coûts complets hors structure. Les données 2020 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la répartition public/privé et calculer un coût moyen pondéré. L'estimation a été actualisée afin d'obtenir un coût en euros 2021 à partir des indices de prix à la consommation (IPC) des services de santé publiés par l'INSEE (base 2015) pour l'ensemble des ménages, en France métropolitaine pour les nomenclatures Coicop 06 (Santé).

Tableau 10: Estimation des coûts d'administration

Secteur	GHM	Effectif PMSI 2020	Coût complet hors structure (€ 2018)	Charges directes - spécialités pharmaceutiques facturables en sus	Coût obtenu
<b>Privé</b>	28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances	763 920	939 €	690 €	294 €
<b>Public</b>	28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances	2 107 664	1 171 €	699 €	472 €
Coût moyen 2018 :412,56 €. Actualisation €2021 : 412,97 €					

## Coût de suivi de la maladie

Les postes de coûts, et fréquences des consultations et examens ont été obtenus comme suit :

- Les recommandations de la HAS pour le suivi du CBNPC, ainsi que le CSR de l'essai 1624 et les RCP de chaque produit ont été consultés afin d'identifier des prises en charge spécifiques aux stratégies.
- Les estimations et hypothèses ont été présentées aux membres du comité scientifique sous la forme d'un questionnaire afin de valider, compléter ou corriger les estimations présentées. Les réponses des experts étant relativement cohérentes entre elles, aucune méthode particulière de consolidation n'a été nécessaire.

**Tableau 11: Fréquence mensuelle des consultations et examens médicaux chez le patient stable (pré-progression) (rapport industriels – juin 2021)**

	Cemiplimab	Pembrolizumab	Chimiothérapie	Commentaire
Consultation				
Oncologue ou pneumologue	1,33	1,33	1,33	1 fois avant chaque nouveau cycle de traitement (=21/28)
Imagerie				
Scanner thoracique	0,33	0,33	0,33	Toutes les 3 mois
Radiographie de thorax	1,33	1,33	1,33	Une radiographie par cycle est recommandée. Confirmé par l'un des experts, le second indiquait que cette pratique variait selon les centres.
Bilan biologique				
Calcémie	1,33	1,33	1,33	Biologie effectuée avant chaque cycle de traitement 24 à 48 heures en amont de la séance en hôpital de jour
Magnésémie	1,33	1,33	1,33	
Phosphorémie	1,33	1,33	1,33	
Sodium/ Potassium	1,33	1,33	1,33	
Bilan hépatique	1,33	1,33	1,33	
Créatinémie	1,33	1,33	1,33	
Fonctions thyroïdiennes	1,33	-	-	

Concernant les consultations médicales : l'hypothèse qu'elles avaient lieu lors de l'admission du patient en hôpital de jour pour l'administration de son traitement a été retenue. Cette hypothèse est conforme à la pratique comme l'ont confirmé les experts cliniques du comité scientifique. Par conséquent, aucun coût supplémentaire n'a été considéré.

Concernant les examens biologiques, les experts ont confirmé que ces tests étaient conduits en ambulatoire en amont de la séance (24 à 48 heures). Le coût par examen a donc été calculé en considérant les cotations de chaque acte reporté dans la table nationale de codage de biologie et les tarifs conventionnels publiés par l'Assurance maladie.

Concernant l'imagerie, les experts ont indiqué que ces examens étaient majoritairement conduits en ambulatoire. Les tarifs selon le code CCAM (classification commune des actes médicaux) publiés par l'assurance maladie ont été considérés.

**Tableau 12: Fréquence mensuelle des consultations et examens médicaux chez le patient après progression (rapport industriels – juin 2021)**

	Immunothérapies	Chimiothérapies	Commentaires
--	-----------------	-----------------	--------------

Consultation			
Oncologue ou pneumologue	1,33	1,33	1 fois avant chaque nouveau cycle de traitement (=21/28)
Imagerie			
Scanner thoracique	0,53	0,53	Toutes les 6-9 semaines. La médiane a été considérée (7,5 semaines)
Radiographie de thorax	1,33	1,33	Une radiographie par cycle est recommandée. Confirmé par l'un des experts, le second indiquait que cette pratique varierait selon les centres.
Bilan biologique			
Calcémie	1,33	1,33	Biologie effectuée avant chaque cycle de traitement 24 à 48 heures en amont de la séance en hôpital de jour
Magnésémie	1,33	1,33	
Phosphorémie	1,33	1,33	
Sodium/ Potassium	1,33	1,33	
Bilan hépatique	1,33	1,33	
Créatinémie	1,33	1,33	
Fonctions thyroïdiennes	-	-	

**Tableau 13: Coûts unitaires des actes diagnostics (rapport industriel – juin 2021)**

	Coût unitaire (€2021)	Commentaires
Consultations		
Oncologue ou pneumologue	0 €	Inclus dans le coût d'hospitalisation en HDJ pour
Imagerie		
Scanner thoracique	25,27 €	Code acte ECQH010
Radiographie de thorax	21,28 €	Code acte ZBQK002
Biologie		
	Hémogramme : 6,75 € + Prélèvement : 3,78 € + Forfait de prise en charge pré analytique du patient : 4,59 € + Forfait de sécurité pour échantillon sanguin : 1,35 €  Total : 16,47 €	Hémogramme : Code acte : 1104 Cotation : 25B Prélèvement : Code acte : 9070 Cotation : TB 1,5 Forfait de prise en charge pré analytique du patient : Code acte : 9005

		Cotation : 17B Forfait de sécurité pour échantillon sanguin : Code acte : 9105 Cotation : 5B
Calcémie	1,62 €	Code acte : 0578 Cotation : 6B
Magnésemie	1,62 €	Code acte : 0584 Cotation : 6B
Phosphorémie	1,62 €	Code acte : 0563 Cotation : 10B
Sodium/ Potassium	5,40 €	Code acte : 1637 Cotation : 20B
Bilan hépatique	7,56 €	Code acte : 0522+ 0514+1806+1601 Cotation : 9B+6B+6B+7B
Créatinémie	8,10 €	Code acte : 0407 Cotation : 30B
Fonctions thyroïdiennes	5,94 €	Code acte : 1208 Cotation : 22B

### Coût des traitements post-progression

Les traitements retrouvés après progression en France sont issus des données de l'étude Kantar (recueillies en Q4 2020) représentant les données de la pratique courante française. Pour le bras de cemiplimab, compte tenu du mode d'action similaire, la distribution des traitements reçus après progression était supposée être identique à celle de pembrolizumab en monothérapie.

Tableau 14: Distribution des traitements en post-progression (rapport industriel - juin 2021)

	Étude Kantar	
	Pembrolizumab	Chimiothérapie
<b>Chimiothérapies (simple agent ou combinaison)</b>	93,2 %	4,6 %
<b>Immunothérapie en monothérapie</b>	3,4 %	48,9 %
<b>Immunothérapie en combinaison</b>	3,4 %	46,5 %
<b>Inhibiteurs de protéine kinase</b>	0 %	0 %
<b>inhibiteur de la topo-isomérase IIé</b>	0 %	0 %



Les coûts de ces traitements sont issus de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie. Pour les molécules n'étant pas facturées en sus du GHM, aucun coût d'acquisition n'est appliqué en plus du coût d'administration.

Tableau 15: Coûts unitaires des traitements en post-progression (rapport de l'industriel post échange technique - novembre 2021)

Médicament	Posologie	Prix par UCD (€2021)	Dose par unité	Administration	Commentaire
<b>Cemiplimab</b>	350 mg toutes les trois semaines	Coût unitaire par UCD TTC : ██████████ €	350 mg	Intra-veineuse, hospitalisation de jour	Information Sanofi
<b>Pembrolizumab</b>	200 mg toutes les 3 semaines	Coût unitaire par UCD TTC : 1 323,52 €	50 mg	Intra-veineuse, hospitalisation de jour	Spécialité inscrite sur la liste des spécialités facturables en sus de la tarification à l'activité dans cette indication
<b>Pémétréxed</b>	500 mg/m2 toutes les 3 semaines	Coût unitaire par UCD TTC : 126,62 €	100 mg		Spécialité inscrite sur la liste des spécialités facturables en sus de la tarification à l'activité dans cette indication
<b>Cisplatine</b>	75 mg/m2 toutes les 3 semaines	0 €			-
<b>Gemcitabine</b>	1 250 mg/m2 toutes les 3 semaines	0 €			
<b>Paclitaxel</b>	200 mg/m2 toutes les 3 semaines	0 €			
<b>Atézolizumab</b>	1 200 mg toutes les 3 semaines	Coût unitaire par UCD TTC : 3 569,52 €	1 200 mg		Spécialités inscrites sur la liste des spécialités facturables en sus de la tarification à l'activité dans cette indication
<b>Nivolumab</b>	240 mg toutes les 2 semaines	Coût unitaire par UCD TTC : 2 481,2 €	240 mg		
<b>Durvalumab</b>	1 500 mg toutes les 4 semaines	Coût unitaire par UCD TTC : 2 246,2 €	500 mg		

Les durées de traitement ont été obtenues des recommandations publiées ou des RCP des produits ou des avis rendus par la commission de la transparence. Les durées de traitements recommandées ou les durées de survie sans progression moyenne observées chez les patients de l'indication en 2<sup>e</sup> ligne de traitement sont considérées.

Tableau 16: Durée de traitement des stratégies en post-progression (rapport industriel - juin 2021)

Stratégie	Durée de traitement (nombre de cycles)	Durée d'un cycle de traitement	Commentaire
<b>Post-immunothérapie</b>			
<b>Cemiplimab</b>	5,2	3 semaines	Hypothèse : identique au pembrolizumab
<b>Pembrolizumab</b>	5,2		L'essai KEYNOTE 1072 retrouvait une SSP de 3,9 mois chez les patients traités par pembrolizumab monothérapie en 2L. Cohérent avec la durée de traitement par la chimiothérapie.
<b>Pémétréxed</b>	5		Le référentiel en oncologie-thoracique stipulait que pour le traitement des CBNPC de stade IV, les chimiothérapies contenant un doublet platine et un cytotoxique de troisième génération étaient interrompu au terme de 4 ou 6 cycles de traitement. 5 cycles de traitement sont considérés dans le modèle.
<b>Cisplatine</b>			
<b>Gemcitabine</b>			
<b>Paclitaxel</b>			
<b>Post chimiothérapie</b>			
<b>Pembrolizumab</b>	5,2	3 semaines	L'essai KEYNOTE 1072 retrouvait une SSP de 3,9 mois chez les patients traités par pembrolizumab monothérapie en 2L
<b>Atézolizumab</b>	4,2	3 semaines	L'avis rendu par la commission de la transparence le pour atézolizumab <sup>74</sup> en monothérapie dans le CBNPC après chimiothérapie antérieure reportait une SSP de 2,8 mois dans le groupe traité par atézolizumab (essai de phase III OAK)
<b>Nivolumab</b>	5,7	2 semaines	Étude CA209017 en 2L du CBNPC (après doublet platine), la SSP était de 3,48 mois chez les patients épidermoïdes. Étude CA209057 en 2L du CBNPC après doublet platine), la SSP était de 2,33 mois chez les patients non-épidermoïdes. Par conséquent 13,5 mois ont été considérés (moyenne pondérée), soit 27 cycles.
<b>Durvalumab</b>	12	4 semaines	RCP stipulent jusqu'à progression pour une durée maximale de 12 mois. Étude PACIFIC en 2L du CBNPC, la SSP était de 16,8 mois, par conséquent 12 mois, et donc 12 cycles ont été comptabilisés.

### Coût de soins de fin de vie

Le coût complet hors structure de prise en charge de soins palliatifs, avec ou sans acte, (GHM : 23Z02) de l'ENC MCO 2018 pour le secteur public et le secteur privé est pris en compte. Ce coût a été actualisé en €2021 à partir des indices de prix à la consommation publiés par l'INSEE (base 2015) pour l'ensemble des ménages, en France métropolitaine pour les nomenclatures Coicop 06 (Santé).

Tableau 17: Estimation coût de fin de vie

Secteur	GHM	Effectif PMSI 2020	Coût complet hors structure (€2018)
---------	-----	--------------------	-------------------------------------

Privé	23Z02T - Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	1 040	664,00 €
	23Z02Z - Soins Palliatifs, avec ou sans acte	21 392	6 649,00 €
Public	23Z02T - Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 883	631,32 €
	23Z02Z - Soins Palliatifs, avec ou sans acte	67 384	7 875,75 €
Coût moyen 2018 : 7 077 €. Actualisation €2021 : 7 084 €			

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

Tableau 18: Résumé des hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Acquisition	-	-	-30 %, -20 %, -10 % pour les deux bras de traitement
Administration	Tous les patients ont un transport sanitaire pour se rendre à leur séance de chimiothérapie	-	-
Coût de prise en charge de la maladie	Coûts ambulatoires basés sur l'estimation des ressources par avis d'experts	-	Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste
Traitements consécutifs	Pourcentage de patients recevant un traitement consécutif issus de l'étude Kantar	En cohérence avec la pratique	5% des patients ne recevant pas de traitement de 2L
	Durée de traitement moyenne appliquée	Données issues des recommandations, essais cliniques et RCPs	Pas de coûts de traitement en post-progression

### 4.1.3. Validation

#### Validation externe

Tableau 19: Comparaison des simulations avec les données publiées

	Modèle		KEYNOTE-024	KEYNOTE-042	KEYNOTE-001	Étude Flatiron
Intervention	Cemi	Pembro	Pembro	Pembro	Pembro	Immunothérapies mono.
SG à 2 ans	51,2 %	51,2 %	-	30-31 %	48,5 %	50 %
SG à 5 ans	21,8 %	21,8 %	31,9 %	-	23,1 %	-



# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	38
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	39

## 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 23/06/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficacité (version 23/06/2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 23/06/2021)

- Rapport technique de l'analyse de l'efficacité (version actualisée du 25/11/2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 25/11/2021) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 25/11/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

**Analyse médico-économique de Libtayo (cemiplimab) en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans  $\geq 50$  % des cellules tumorales) sans aberrations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie définitive ou un CBNPC ou métastatique.**

### 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.

### Généralités

1. Pouvez-vous expliquer la manière dont est réalisée l'analyse de sensibilité au sein de la population non-épidermoïde ? En effet, dans le modèle il semblerait que seule l'analyse au sein de la population épidermoïde soit réalisable.
2. Le résultat de l'analyse de sensibilité intégrant un effet traitement maintenu au cours du temps est contre-intuitif, en effet, il n'est pas attendu qu'une amélioration de l'efficacité diminue l'efficience du produit (RDCR +13%). Il est attendu une interprétation de ce résultat, ou bien la correction de cette analyse si elle s'avère être erronée.
3. L'analyse de sensibilité intégrant un arrêt de traitement à 24 mois diminue de manière non négligeable le RDCR (-41%), dans l'analyse de référence les patients semblent donc être traités plus de 24 mois. Au regard de la médiane de la survie sans progression (SSP) estimée à 6 mois dans l'essai, une durée de traitement de plus de 24 mois semble importante. Ainsi, merci d'explicitier le rationnel clinique d'une durée de traitement de plus de 24 mois avec une médiane de SSP de 6 mois.

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

## Population d'analyse

4. Sur les forest plot (figures 3 et 5) il semblerait que :
  - pour la SG chez les patients de moins de 65 ans, chez les femmes, avec un ECOG 0, présentant un cancer de type non-épidermoïde, présentant des métastases cérébrales et étant localement avancé, l'effet traitement soit non statistiquement significatif.
  - Pour la SSP, chez les femmes, l'effet traitement soit non statistiquement significatif.

Merci de discuter de ces différences d'efficacité et de mener différentes analyses en sous-groupe si cela est réalisable.

## Interventions comparées

5. **La prise en charge par l'association pembrolizumab + chimiothérapies n'est pas intégrée dans l'analyse en raison de caractéristiques cliniques différents (une agressivité de la maladie, des métastases cérébrales, le volume tumorale et une faible tolérance attendue aux chimiothérapies) entre les patients traités par la combothérapie et une monothérapie par anti-PD1. Cependant, la demande de remboursement n'est pas spécifiée selon l'agressivité de la maladie ou la présence de métastases cérébrales, et d'après l'étude Kantar environ 17% des patients pourraient recevoir ces combinaisons. Il est attendu une discussion étayée venant justifier l'absence de prise en compte de ces interventions ainsi que son impact sur le résultat.**
6. **Le modèle Excel aurait permis l'intégration des combinaisons à base de pembrolizumab et de chimiothérapies, pourquoi la méta-analyse en réseau s'est-elle restreinte au pembrolizumab en monothérapie et aux chimiothérapies conventionnelles ?**

## CHOIX DE MODELISATION

### Intégration des données cliniques

7. L'essai clinique présente une médiane de SG de 22,1 mois pour le cemiplimab. Néanmoins, cette médiane se fonde sur seulement 30% de décès observés, ainsi merci de discuter de la maturité des données de SG utilisées.
8. Une hypothèse d'équivalence a été réalisée entre les différentes chimiothérapies composant les traitements standards. Merci de justifier cette hypothèse de manière plus approfondie.
9. **Compte-tenu des résultats de la méta-analyse en réseau montrant une absence de différence d'efficacité significative en termes de SSP et de SG entre le cemiplimab et le pembrolizumab, ainsi que des mécanismes d'action similaire entre les 2 produits, il est attendu une analyse de sensibilité intégrant une équivalence d'efficacité entre les 2 traitements.**
10. Les données cliniques après progression pour le bras cemiplimab intègrent une proportion de patient non négligeable (14%) ayant continué le traitement par cemiplimab en association à la chimiothérapie, or cette prise en charge n'est pas indiquée après la progression. Ainsi, merci de présenter si le HR au sein de la population recevant une chimiothérapie en traitement post-progression est différent de celui estimé chez les patients recevant le cemiplimab + chimiothérapie en post-progression. De plus, afin d'enrichir la discussion il serait intéressant de présenter et de comparer les caractéristiques cliniques des patients ayant continué le cemiplimab en association à la chimiothérapie à celles des patients recevant une chimiothérapie seule. Dans le cas où les résultats s'avéreraient être différents une analyse de sensibilité chez les patients recevant uniquement une chimiothérapie en traitement post-progression serait pertinente.

## Comparaison indirecte



11. L'essai Keynote-024 n'intègre aucun patient localement avancé, merci de discuter l'impact sur l'estimation du HR au sein de cette sous-population, et son impact sur le résultat de l'analyse médico-économique.
12. **Les essais R22810-ONC-1624 et Keynote autorisent un cross-over. Dans ce contexte et afin d'être représentatif de la pratique clinique courante où les immunothérapies ne sont ni recommandées ni utilisées en 2<sup>e</sup> ligne de traitement, merci de justifier le rationnel de réaliser en analyse de référence l'approche non ajustée.**
13. **De plus, l'impact des différentes méthodes d'ajustement sur le résultat est important, allant jusqu'à modifier le sens des conclusions : -40% pour la méthode RPSFT, dominé pour l'approche IPCW et +112% pour l'approche *simplified 2-stage*. Il est attendu une interprétation plus détaillée de l'efficacité de cemiplimab versus le pembrolizumab au regard de ces résultats.**
14. **Au regard des intervalles de confiance des HR au cours du temps obtenus via les 3 méthodes d'ajustements il semblerait qu'il n'y ait aucune différence statistiquement significative entre les méthodologies utilisées. Ainsi, une analyse intégrant un HR de 1 pour la SG et la SSP entre les 2 immunothérapies permettrait de s'affranchir de l'incertitude générée par les différentes méthodes utilisées. En fonction des arguments présentés, cette analyse utilisant l'ajustement sur le cross-over et un HR=1 pourrait être présentée en référence, a minima une analyse en scénario est attendue.**

### Hypothèses et extrapolations

15. Merci de présenter les courbes de survie extrapolées sur 5 ans afin de pouvoir apprécier l'inspection visuelle de l'ajustement par rapport aux courbes de Kaplan-Meier (figure 19, 21).
16. En analyse de référence, l'effet traitement du cemiplimab décroît à partir de 18 mois afin d'être similaire à celui du pembrolizumab. Dans l'analyse en scénario intégrant les chimiothérapies, il n'est pas précisé comment est modélisée la décroissance de l'effet traitement. La méta-analyse réalisée montrent une absence de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et le cemiplimab, ainsi afin de modéliser une décroissance d'effet traitement, il est attendu une analyse de sensibilité présentant une décroissance de l'effet du cemiplimab se rapprochant de l'efficacité de la chimiothérapie.

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

### Utilités

17. Merci de donner plus d'explication concernant l'absence de recueil de donnée d'EQ-5D au cours de l'essai clinique.
18. Il semblerait que l'estimation des scores d'utilités et de qualité de vie ait été réalisée de manière naïve. Ainsi, merci de présenter le rationnel d'une absence de réalisation de modèle mixte afin d'estimer les scores moyens d'utilité et de qualité de vie.
19. À ce jour, seul le mapping du questionnaire EQ-5D-5L en EQ-5D-3L est recommandé par la CEESP, ainsi seule l'analyse utilisant les valeurs du 3L est acceptée et est à présenter en analyse de référence.
20. Au regard de l'incertitude générée par le mapping, l'analyse réalisée utilisant les données issues de la littérature permettrait de s'affranchir de ces hypothèses. Ainsi, merci de présenter de façon détaillée la publication de Chouaid et al afin de documenter la transposabilité de cette étude avec l'analyse du présent dossier ainsi que la méthodologie utilisée.

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

### Ressources consommées

21. Merci de préciser comment à partir de la classification CTCAE vous avez pu définir les événements indésirables nécessitant une hospitalisation.
22. Merci de présenter la distribution appliquée aux traitements standards pour l'estimation du coût des chimiothérapies. De plus, il est attendu une discussion concernant la transposabilité du bras comparateur avec la pratique clinique courante française.
23. Merci de clarifier et justifier la distribution des traitements post-progression reçus par les patients
  - Merci de comparer la distribution des traitements administrés dans l'essai à celle de Kantar.
  - Concernant le bras cemiplimab, seul 3,4% des patients semble poursuivre le traitement après la progression or l'essai R22810-ONC-1624 présente 14% de patient traité par cemiplimab après la progression
  - Concernant le bras chimiothérapie la distribution est basée sur une première ligne intégrant le bevacizumab or il est peu utilisé en pratique clinique courante (<1%) et non utilisé dans l'essai en raison d'absence de données retrouvées dans l'étude Kantar spécifiques à d'autres chimiothérapies reçues en première ligne. Or, le tableau 18 présente d'autres chimiothérapies reçues en première ligne. Ainsi, merci de discuter cette différence, et le rationnel de ne pas avoir utilisées les données de l'ensemble des chimiothérapies de 1ère ligne issues de l'étude Kantar.

Une analyse présentant une cohérence entre les données d'efficacité et de coût est à privilégier.

## VALIDATION

24. D'après le tableau 56, il semblerait que la SSP modélisée soit sous-estimée, le coût du cemiplimab est diminué sans pour autant impacter la survie globale qui est indépendante de la survie sans progression. Ainsi, l'impact sur les résultats ne semble pas être conservateur. Merci de discuter de manière rigoureuse l'impact de ce résultat.

## ANALYSES DE SENSIBILITE

25. Dans l'analyse de sensibilité déterministe les paramètres shape et scale ont-ils été testés simultanément ?
26. Merci de faire varier l'ensemble des postes de coûts simultanément aux 2 bras (à l'exception des coûts d'acquisition) dans l'analyse de sensibilité déterministe.
27. Les analyses de sensibilité réalisées au sein des sous-groupes histologiques sont difficilement interprétables. En effet, en appliquant un HR constant, ces analyses ne sont pas comparables à l'analyse de référence. Ainsi, merci d'étayer l'analyse critique des résultats en tenant compte de la différence de méthode utilisée afin de permettre une lecture plus claire de l'impact de ces analyses.
28. Le RDCR issu de l'analyse de sensibilité probabiliste est estimé à 362 434€/QALY soit une augmentation de 14% par rapport à l'analyse déterministe. Merci d'expliquer la raison de cette différence.
29. Au regard de l'incertitude concernant l'efficacité relative du cemiplimab par rapport au pembrolizumab merci de présenter le nuage de point par produit dans l'analyse de référence et dans l'analyse en scénario (intégrant la chimiothérapie).
30. L'estimation de la frontière d'efficacité de l'analyse de scénario (intégrant la chimiothérapie) n'est pas convenablement présentée dans le tableau 76. Les stratégies doivent être classés de la moins couteuse à la plus couteuse et non l'inverse, merci d'adapter la présentation de la frontière d'efficacité.

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1: Structure du modèle d'efficience (rapport industriel - juin 2021).....	23
Figure 2: Réseau pour l'analyse de référence.....	23
Figure 3: Courbes extrapolées de survie globale du bras chimiothérapie, par distribution .....	25
Figure 4: Courbes extrapolées de survie sans progression du bras chimiothérapie, par distribution .....	26
Figure 5: Survie sans progression modélisée en analyse de scénario sur l'horizon temporel .....	26
Figure 6: Survie globale modélisée en analyse de scénario sur l'horizon temporel .....	27

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Contexte administratif*	7
Tableau 3. Contexte clinique	7
Tableau 4. Essais cliniques en cours	8
Tableau 5 Caractéristiques des patients de l'étude comparés à la population française (source : rapport technique de l'industriel, novembre 2021)	22
Tableau 6: AIC et BIC pour le bras chimiothérapie pour la courbe de SG	24
Tableau 7: AIC et BIC pour le bras chimiothérapie pour la courbe de SSP	25
Tableau 8 : Prise en compte des événements indésirables	27
Tableau 9 : Coût d'acquisition des traitements considérés dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, novembre 2021)	28
Tableau 10: Estimation des coûts d'administration	29
Tableau 11: Fréquence mensuelle des consultations et examens médicaux chez le patient stable (pré-progression) (rapport industriels – juin 2021)	30
Tableau 12: Fréquence mensuelle des consultations et examens médicaux chez le patient après progression (rapport industriels – juin 2021)	30
Tableau 13: Coûts unitaires des actes diagnostics (rapport industriels – juin 2021)	31
Tableau 14: Distribution des traitements en post-progression (rapport industriel - juin 2021)	32
Tableau 15: Coûts unitaires des traitements en post-progression ( rapport de l'industriel post échange technique - novembre 2021)	33
Tableau 16: Durée de traitement des stratégies en post-progression (rapport industriel - juin 2021)	34
Tableau 17: Estimation coût de fin de vie	34
Tableau 18: Résumé des hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	35



# Références bibliographiques

---

Chouaid C, Bensimon L, Clay E, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung Cancer* 2019;127:44-52. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.11.008

Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess* 2014;18(9):1-224. doi: 10.3310/hta18090

# Abréviations et acronymes

---

<b>ACE</b>	Analyse coût-efficacité
<b>ACU</b>	Analyse coût-utilité
<b>AIC</b>	Aikake information criteria
<b>ALK</b>	anaplastic lymphoma kinase
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>BIC</b>	Bayesian information criteria
<b>CBNPC</b>	Cancer bronchique non à petites cellules
<b>CCAM</b>	Classification commune des actes médicaux
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CEPS</b>	Comité économique des produits de santé
<b>CSP</b>	Code de la santé publique
<b>CSR</b>	Clinical study report
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	Epithelial Growth Factor Receptor
<b>ENC</b>	Étude nationale des coûts
<b>GHM</b>	Groupe homogène de malade
<b>GHS</b>	Groupe homogène de séjour
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HDJ</b>	Hospitalisation de jour
<b>INSEE</b>	Institut national de la statistique et des études économiques
<b>IPC</b>	Indice des prix à la consommation
<b>IPCW</b>	Inverse-probability-of-censoring weighting
<b>ITT</b>	Intention to treat
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>MAR</b>	Meta-analyse en réseau
<b>MCO</b>	Médecine chirurgie obstétrique
<b>NICE</b>	National institute for health and care excellence

<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>PPTTC</b>	Prix public toutes taxes comprises
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (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>RPSFT</b>	Rank Preserving Structural Failure Time
<b>RTU</b>	Recommandation temporaire d'utilisation
<b>SEM</b>	Service d'évaluation du médicament
<b>SMR</b>	Service médical rendu
<b>SPP</b>	Survie post-progression
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>TAA</b>	Tarifcation à l'activité
<b>TNB</b>	Table nationale de biologie
<b>TTC</b>	Toutes taxes comprises
<b>UCD</b>	Unité commune de dispensation

---

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

---

