



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

KEYTRUDA (pembrolizumab)

En association dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, localement avancés non résectables ou métastatiques

Validé par la CEESP le 1er février 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	23
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	32
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	35
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	35
4.1.1. Modélisation	35
4.1.2. Valorisation des coûts	50
4.1.3. Validation externe	58
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	61
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	61
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	61
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	61
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	64
Table des annexes	67
Table des illustrations et des tableaux	75
Références bibliographiques	78
Abréviations et acronymes	79

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

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

La demande de remboursement concerne l'utilisation de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et fluoropyrimidine dans le traitement de 1^{re} ligne du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) avec un CPS \geq 10 (Combined Positive Score).

Le périmètre de l'évaluation économique est plus restreint que la demande de remboursement qui elle correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 24/06/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible de cette extension d'indication à 1 875 nouveaux patients par an.

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

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante par rapport à la chimiothérapie seule (ASMR II) ;
- un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 107 407 €/QALY versus le 5-FU+cisplatine, FOLFOX ou FOLFIRI, regroupés dans un « Bras comparateur mixte », 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 ██████████ d'euros 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 pembrolizumab pour l'ensemble de ses indications communiqué par l'industriel au moment du dépôt était de ██████████ d'euros TTC à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication, dont 5% associé la présente indication.

Compte-tenu du bénéfice clinique observé dans l'étude Keynote-590, pour pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine versus chimiothérapie un impact sur les conditions de prise en charge des patients est revendiqué par l'industriel.

1.1.1.3. Autres indications et extensions 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 cancer du sein triple négatif métastatique en 1^{re} ligne, le cancer de l'endomètre avancé ainsi que dans le carcinome à cellules rénales (CCR) avancé.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficacité de pembrolizumab dans une indication restreinte par rapport à l'AMM et la demande de remboursement, afin d'être cohérent avec les données cliniques de l'essai Keynote-590 sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique.

L'analyse vise donc à évaluer l'efficacité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport aux alternatives thérapeutiques cliniquement pertinentes dans le traitement de 1^{re} ligne du cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO HER-2 négatif **uniquement de type I (classification Siewert)**, localement avancés non résectables ou métastatiques, chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes relatives à l'extrapolation de la survie globale et du maintien de l'effet traitement et 6 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) :

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Sur un horizon temporel de 10 ans, au prix public TTC de 2 647,04 € et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficacité du pembrolizumab dans l'indication visée conduit à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 89 017 € versus un « Bras comparateur mixte » ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,94 années de vie gagnées (AVG) et de 0,82 années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) versus un « Bras comparateur mixte » ;
- un RDCR de 94 497 €/AVG et de 107 407 €/QALY versus un « Bras comparateur mixte » .

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

La probabilité que pembrolizumab soit coût-efficace est de 80% à partir d'une disposition à payer de 142 000 €/QALY.

Un des paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat est le prix de pembrolizumab.

Cependant, il existe une incertitude sur la transposabilité de ces résultats en pratique clinique courante, avec un impact sur l'efficacité non quantifiable. En effet, la population simulée comprend une forte représentation de carcinomes épidermoïdes (75%) et de patients originaires d'Asie (52%). L'efficacité est donc estimée sur des populations de meilleurs pronostics que celle qui peut être observée en vie réelle. Cette différence peut avoir un impact non négligeable sur l'estimation de la qualité de vie et de l'efficacité relative en pratique clinique courante.

De plus, 2 réserves méthodologiques importantes ont été émises concernant la méthodologie d'extrapolation des courbes de survie.

Il est important de noter que bien que l'incertitude liée à chacune de ces 2 réserves soit limitée du fait des données matures de l'essai Keynote-590 (<30% de patients en vie à la fin de la période d'observation de l'essai), l'incertitude cumulée relative à l'extrapolation ne peut être évaluée.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve mineure relative à l'analyse de sensibilité déterministe (cf tableau de synthèse).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix public du pembrolizumab, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, la mise à disposition du pembrolizumab dans la nouvelle indication revendiquée générerait un impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients sur un horizon temporel de 3 ans, soit une augmentation de 290% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.

Dans l'environnement où pembrolizumab n'est pas utilisé dans cette indication, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût des événements indésirables, qui représente [REDACTED] € soit 37% des dépenses totales. Dans l'environnement où pembrolizumab est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente [REDACTED] € soit 55% des dépenses totales.

Dans l'analyse de sensibilité déterministe, le paramètre ayant la plus grande influence est la population cible. Une variation de 10% de la population cible augmente l'impact budgétaire dans la même proportion.

La baisse de prix de pembrolizumab a un impact linéaire sur l'impact budgétaire.

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 retenu dans la modélisation, le pembrolizumab dans l'indication visée est associé à un RDCR de 107 407 €/QALY versus le « Bras comparateur mixte » sur 10 ans ;
- La probabilité que pembrolizumab soit coût-efficace est de 80% à un seuil de disposition à payer de 142 000 €/QALY ;
- L'incertitude entourant ces résultats est acceptable compte tenu de la maturité des données de l'essai Keynote-590. Cependant, la méthodologie d'extrapolation des courbes de survie est discutable, et bien que l'incertitude liée à chaque réserve soit limitée, l'incertitude globale cumulée ne peut être évaluée ;
- Les résultats sont conditionnés à :
 - l'incertitude sur la transposabilité des résultats aux patients français, compte tenu de l'inclusion importante dans l'essai clinique des carcinomes épidermoïdes (75%) et de patients originaires d'Asie (52%) .L'efficacité est alors estimée sur des populations de meilleurs

pronostics que celle qui peut être observée en pratique clinique courante, sous-estimant potentiellement le RDCR ;

- la durée de traitement par pembrolizumab fixée à un maximum de deux ans dans la modélisation, sans que cela ne figure dans le RCP. 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 pour l’assurance maladie de [REDACTED] d’euros sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients, représentant une augmentation de 290 % dans cette indication. Le coût du pembrolizumab représente 55% du coût total de la prise en charge.
- Enfin, la CEESP attire l’attention du décideur sur la restriction de la population d’analyse, par rapport à la population de l’AMM et du remboursement demandé. La proportion que représente la population d’analyse par rapport à l’ensemble de la population de l’AMM est inconnue. Si le traitement venait à être prescrit plus largement dans son indication, alors ces résultats seraient caducs. Les données du dossier ne permettent pas d’étendre les résultats de l’impact budgétaire et de l’efficacité à la population totale de l’AMM.

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 l’efficacité du pembrolizumab sur la population française à moyen et long terme.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
La forte représentation dans l’essai Keynote-590 des carcinomes épidermoïdes ainsi que des patients asiatiques, présentant de meilleurs résultats cliniques, ne permet pas d’assurer la transposabilité du résultat en pratique clinique courante française.	-		
Application d’une durée de traitement maximale de 35 cycles pour pembrolizumab sans que cela soit précisé dans le RCP ou observé dans l’essai clinique.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
<p>La modélisation dépendante de l'effet traitement pour la survie globale est discutable au regard des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les résultats du test de Chow montrent clairement que les risques de décès ne sont pas constants dans le temps. • une méthodologie d'extrapolation réalisée à partir d'une modélisation dépendante de l'effet traitement pour la SG et indépendante de l'effet traitement pour la SSP est peu compréhensible, dans la mesure où l'estimation de l'état SPP au sein d'un modèle de survie partitionné est défini par la SSP et la SG (SPP=SSP-SG). <p>Cependant, les données observées de l'essai étant matures, l'incertitude relative à ce choix est attendue comme étant limitée.</p>		+	
<p>Au regard de la durée médiane de suivi de l'essai Keynote-590 (12 mois) ainsi que de la durée de suivi maximale de l'essai (30 mois), le maintien de l'effet traitement du pembrolizumab sur toute la durée de l'horizon temporel (120 mois) est source d'incertitude.</p> <p>Cependant, les données observées de l'essai étant matures, l'incertitude relative à ce choix est attendue comme étant limitée.</p>		+	
<p>L'industriel ne justifie pas l'utilisation de sa méthode de pondération des fréquences des EI sélectionnés à un seuil de 5%, méthode d'estimation simplificatrice qui introduit de l'incertitude, par rapport à l'abaissement du seuil de recueil des EI à 1%.</p>	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
<p>Le recueil des désutilités dans l'essai ne permettant pas de documenter la désutilité spécifique à chaque EI au moment de sa survenue, l'utilisation de cette source de données est discutable. De plus l'application d'une désutilité moyenne n'est pas homogène avec la méthode de valorisation des coûts qui est spécifique à l'EI.</p>	-		
Mesure et valorisation des coûts			
<p>Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée. Dans ce contexte la distribution des traitements post-progression observée au sein de l'essai Keynote-590, et non celle de l'étude de FREGAT aurait dû être privilégiée en analyse de référence.</p>	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
<p>L'analyse de sensibilité probabiliste n'intègre pas l'incidence des EI ne permettant pas d'estimer l'incertitude globale associée à l'ensemble des paramètres</p>	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Analyse de sensibilité			
<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>	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Pembrolizumab, 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. La dose recommandée de pembrolizumab en association à la chimiothérapie est de 200 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
Laboratoire	MSD
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 24/06/2021 Libellé de l'indication AMM : pembrolizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de 1re ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.
Indication demandée au remboursement	Identique à l'indication de l'AMM.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante – II par rapport à la chimiothérapie seule
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 pembrolizumab, soit 5 294,08 € (TTC) à la dose recommandée de 200 mg toutes les 3 semaines
Population cible CA annuel	Population cible : 1 875 patients CA toutes indications confondues estimé sur la période correspondant à la 2e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication : [REDACTED] d'euros TTC .
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : commercialisé et remboursé à 100% Espagne : non commercialisé ; Italie : non commercialisé ; Pays-Bas : non commercialisé ; Royaume-Uni : 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 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de Keytruda est le pembrolizumab. Pembrolizumab est une immunothérapie, développée pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs, en bloquant la liaison entre le récepteur PD-1 (programmed death-1) et ses ligands (PD-L1, PD-L2).
Pathologie concernée	Cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10
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. Les chimiothérapies à base de sels de platine et de fluoropyrimidine constituent aujourd'hui le traitement de référence.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{re} intention quelle que soit l'histologie.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein triple négatif métastatique 1L		
Keynote-355	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (Keynote-355)	En cours d'évaluation par l'EMA
Cancer de l'endomètre avancé		
Keynote-775	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer (Keynote-775)	En cours d'évaluation par l'EMA
Carcinome à cellules rénales (CCR) avancé		
Keynote-581	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (Keynote-581)	En cours d'évaluation par l'EMA

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficacité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport aux alternatives thérapeutiques cliniquement pertinentes dans le traitement de 1 ^{re} ligne du cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résecables ou métastatiques chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.	<p>L'objectif a été restreint par rapport à l'AMM et à la demande de remboursement afin d'être cohérent avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique. Ainsi l'évaluation porte uniquement chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO de type I, les types II et III n'ayant pas été inclus dans l'essai.</p> <p>Cet objectif ne permet pas de connaître l'efficacité du pembrolizumab dans le périmètre de son AMM. L'industriel ne précise pas la part de population que représente la présente analyse par rapport à l'ensemble des patients couverts par l'AMM.</p>	Pas de réserve.
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
Perspective : perspective collective restreinte au système de santé	Conforme	Pas de réserve
<p>Horizon temporel : 10 ans. L'industriel justifie cet horizon en se fondant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'histoire naturelle de la maladie et sa prise en charge : stade évolué au moment du diagnostic, l'âge médian au diagnostic de 67 ans chez les hommes et 70 ans chez les femmes dont l'espérance de vie en population générale excède les 10 années ; – L'espérance de vie des patients : tous stades confondus, la survie globale (SG) médiane est d'environ 1 an, avec un taux de survie à 5 ans de 16% chez l'homme et de 20% chez la femme et un taux de survie à 10 ans d'environ 12% pour les personnes de 50 à 70 ans. Au stade métastatique, la SG à 5 ans de l'ordre de 3%. <p><i>Analyse de sensibilité : 5 ans (RDCR +51,6%) et 15 ans (RDCR -16,3%)</i></p>	Acceptable	Pas de réserve
<p><i>Actualisation : 2,5%</i></p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -8,17%) et 4,5% (RDCR+6,61%)</i></p>	Conforme	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Population d'analyse : elle correspond à la population de l'essai, soit la population des patients dans le traitement de 1^{re} ligne du cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne (JGO) HER-2 négatif uniquement de type I, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.</p> <p>Sous-population d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Selon les recommandations de la HAS, une prise en charge différenciée peut justifier la conduite des analyses en sous-populations. Ainsi, ne pouvant intégrer Opdivo (nivolumab) de manière robuste dans l'analyse d'efficacité, aucune analyse en sous-population n'a été proposée (cf section Options comparées). – De plus, malgré un effet traitement moindre observé dans certains sous-groupes de patients (sexe, histologie, région géographique), ces résultats sont exploratoires et fondés sur un faible effectif, ils sont donc à interpréter avec précaution. Les forêts plot sont présentés dans la Figure 1 du complément C. 	<p>La population d'analyse est cohérente avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : Pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.</p> <p>Comparateurs : « Bras comparateur mixte » regroupant les protocoles 5-FU+cisplatine, FOLFOX et FOLFIRI.</p> <p>À noter que Opdivo (nivolumab) est en cours de développement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, localement avancé non résécable, récurrent ou métastatique, non précédemment traités, avec une expression PDL1 supérieure ou égale à 1%, en association au 5-FU cisplatine ou à Yervoy (ipilimumab) (étude CheckMate-648). – chez les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO ou de l'œsophage avancé ou métastatique, non précédemment traités, avec une expression PD-L1 supérieure ou égale à 1% ou 5% en association à FOLFOX ou XELOX (étude CheckMate-649). <p>Les résultats pour les études CheckMate-648 et 649 ne sont disponibles que pour les patients présentant une surexpression PD-L1 supérieure ou égale à 1% ou 5%. Aucune donnée sur les patients présentant un taux d'expression</p>	<p>La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée, et justifiée en se fondant sur les recommandations cliniques du TNCD et de l'ESMO et les proportions d'utilisation observées dans l'étude observationnelle française FREGAT. À noter, que le trio 5-FU+cisplatine, FOLFOX et FOLFIRI représente 77% des traitements de 1^{re} ligne observés dans FREGAT, les nombreuses autres alternatives étant administrées à une fréquence inférieure à 2%, et du fait de leur financement majoritairement au sein du GHS, l'impact sur le résultat est attendu comme étant négligeable. Toutefois on note l'utilisation du trastuzumab chez 7,4% des patients de la cohorte FREGAT, ce traitement étant indiqué uniquement chez les patients HER2 positifs, la transposabilité de la population de l'étude FREGAT avec celle de l'essai concernant le statut HER2 pose question. Ce point n'a pas été discuté par l'industriel.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>PD-L1 supérieure ou égale à 10% n'a été publiée rendant la réalisation d'une comparaison indirecte avec pembrolizumab impossible. Par ailleurs, environ 70% des patients de l'étude CheckMate-649 présentent un cancer gastrique contre aucun dans l'étude Keynote 590.</p> <p>Ainsi, l'intégration de nivolumab comme comparateur, aurait nécessité la réalisation de nombreuses hypothèses d'équivalence d'efficacité des deux immunothérapies que ce soit sur la localisation tumorale, le score CPS\geq10 ou la surexpression PD-L1 \geq 1-5%. Ces hypothèses auraient généré une très forte incertitude, limitant l'interprétabilité des résultats.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : prise en compte unique comme comparateur du 5-FU + cisplatine de l'étude Keynote-590 (RDCR -11,4%).</i></p>		

Modélisation

Population simulée : population de l'essai avec un score CPS \geq 10 de l'étude Keynote-590.

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée dans le modèle (n= 383 patients avec un score CPS \geq 10) et de la population totale de l'essai indépendamment du score CPS (n= 749) à la cohorte française FREGAT (détail dans le Tableau 6 du complément C). En complément, l'industriel a comparé les caractéristiques des patients français (n=30) et celles de la population européenne (n=61) de l'essai à la cohorte FREGAT. Les caractéristiques des patients français et européens avec un score CPS \geq 10 n'ont pas été présentées.

L'étude FREGAT, est une cohorte observationnelle française, prospective, multicentrique de patients atteints de cancers de l'œsophage et de l'estomac avec constitution d'une base clinico-biologique, labellisée par l'INCa en 2012 qui est conduite dans 33 centres. L'information sur le statut CPS n'est pas disponible dans la cohorte FREGAT en cohérence avec la pratique clinique courante avant l'arrivée de pembrolizumab.

La définition de la population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse, et les données mobilisées dans l'essai clinique (non-intégration des JGO de type II et III).

L'analyse de la représentativité à partir de la cohorte FREGAT semble acceptable bien que l'absence d'information du CPS dans FREGAT limite la comparaison avec la population totale de l'essai (n= 749). Il n'était pas possible dans le contexte clinique précédent l'arrivée du pembrolizumab de collecter cette information. Les patients inclus dans la cohorte FREGAT semblent relativement superposables à la population simulée de l'étude Keynote-590, hormis pour :

- le score ECOG, avec moins de patients ayant un score ECOG \geq 2 dans l'étude Keynote-590 (0,3% vs 6,3% dans FREGAT). Cette différence s'explique par les critères d'inclusion, communément utilisés dans les essais en oncologie, qui sont restreints aux patients de score ECOG 0 et 1. L'impact attendu est toutefois marginal compte tenu de la faible proportion (6,5%) de score ECOG $>$ 1 observé dans FREGAT.
- l'histologie, avec plus de patients qui présentaient un carcinome épidermoïde de l'œsophage dans l'étude Keynote-590 (74,7% versus 53,9% dans l'étude FREGAT). Cette différence peut s'expliquer par l'inclusion de 52,5% de patients asiatiques dans l'essai et à la forte prédominance de l'histologie de type épidermoïde en Asie comparativement au reste du monde. Les caractéristiques des patients européens et français de l'essai confirment la distribution quasi-équivalente des histologies avec FREGAT (Tableau 7 du complément C).

Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
	<p>– enfin le forrest plot (Figure 1) présente un effet traitement qui peut différer selon l'histologie ainsi que la région géographique des patients. Il est attendu que les patients d'origine asiatique présentent plus de forme épidermoïde et sont donc susceptibles d'avoir un meilleur pronostic, ce qui expliquerait un effet traitement supérieur au sein de ces sous-populations. Cependant, la forte représentation des carcinomes épidermoïdes (74,7%) et des patients asiatiques dans l'essai (52,5%), questionne sur la transposabilité de l'effet traitement en pratique courante. Ainsi, il réside une incertitude quant à l'impact de la surreprésentation de ces populations au sein de l'essai avec ce qui sera réellement observé en pratique clinique courante française.</p>	
<p>Modèle : Modèle de survie partitionnée en 3 états de santé.</p> <p>États du modèle : survie sans progression (SSP), survie post progression (SPP) et décès.</p> <p>La structure du modèle est présentée dans le complément C, Figure 2.</p>	<p>Le choix du modèle est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et les données collectées dans l'essai. Par ailleurs ce type de modèle est particulièrement adapté compte tenu de la maturité des données de SG de l'essai Keynote-590.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : EI de grade 3 et 4 observés à une fréquence supérieure ou égale à 5% pour au moins un des comparateurs à partir de l'essai Keynote-590 pour pembrolizumab+/- 5FU/cisplatine ou de l'étude Yoon 2016 et Cleary 2019 pour FOLFOX. Il est fait l'hypothèse qu'ils n'ont d'impact que sur l'utilité et les coûts, et sont modélisés au 1^{er} cycle du modèle.</p> <p>Arrêts de traitement : durée maximale de traitement par pembrolizumab et 5-FU de 35 cycles, et de 6 cycles pour le cisplatine, telle que fixée dans l'essai Keynote-590.</p> <p>En l'absence de données sur FOLFOX et FOLFIRI, il est retenu de faire l'hypothèse d'équivalence de durée de traitement entre le cisplatine, FOLFOX et FOLFIRI soit 6 cycles.</p> <p>Traitements post-progression : les traitements ainsi que la durée de traitement administrés en post-progression sont issus de FREGAT. Un scénario intégrant le nivolumab sur la base d'avis d'expert est testé.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Sans prise en compte des EI (RDCR-1%) ; Sans limite de durée traitement (RDCR +1,2%) ; Durée de traitement équivalente à la SSP</i></p>	<p>Effets indésirables : acceptable</p> <p>Arrêts de traitement : Conformément au protocole de l'étude Keynote-590 les patients pouvaient recevoir un maximum de 35 cycles (environ 25 mois). Cependant, le RCP ne mentionne pas de durée maximale de traitement dans l'indication. De plus, au regard de la médiane de SSP (7,5 mois) ainsi que de la durée de suivi médiane de l'essai (12,6 mois), l'essai n'a pas permis d'observer un arrêt de traitement au bout de 35 cycles chez un seul patient. Dans ce contexte les données d'efficacité intégrées dans le modèle ne permettent pas de tenir compte d'un arrêt de traitement à l'issue de 35 cycles, ainsi en raison de l'incertitude liée à ce choix, une hypothèse conservatrice n'intégrant pas de durée maximale de traitement aurait été à privilégier. Toutefois l'analyse de sensibilité, modélisant une absence de durée de traitement maximale montre un impact négligeable sur le résultat (+1,2%).</p> <p>Traitement post-progression : Le scénario intégrant le nivolumab en traitement post-progression ne permet pas d'évaluer correctement son impact sur le résultat. En effet, il ne prend en compte que les coûts sans considérer l'efficacité supérieure attendue du nivolumab par rapport aux chimiothérapies seules. Dans ce contexte, l'analyse de sensibilité intégrant le nivolumab en post-progression n'est pas interprétable et ne sera pas présentée.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>– % décès : estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG).</p> <p>Sources de données pour estimer les fonctions de survie (SG et SSP)</p> <p>Données de l'essai Keynote-590 qui est un essai de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert ayant inclus 749 patients au total et comparant pembrolizumab en association au 5-FU + cisplatine, au 5-FU + cisplatine seul. Les données utilisées dans le modèle reposent uniquement sur la population de l'étude Keynote-590 ayant un CPS ≥ 10 (n=383 patients) et qui correspond à la population d'AMM pour laquelle le remboursement est sollicité.</p> <ul style="list-style-type: none"> – SG (co-critère principal): HR= 0,62 (IC95% [0,49; 0,78]), p < 0,0001) ; – SSP (co-critère principal) : HR 0,51= (IC95% : [0,41 ; 0,65]), p < 0,0001. <p>Hypothèse : Au regard des recommandations et de la pratique française, 3 comparateurs pertinents (5-FU + cisplatine, FOLFOX et FOLFIRI) ont été retenus dans l'évaluation de pembrolizumab dans cette indication. En l'absence de données recueillies dans l'essai Keynote-590 pour les 2 autres alternatives, le modèle suppose une efficacité équivalente entre le 5-FU + cisplatine, FOLFOX et FOLFIRI. Cette hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les différents protocoles de chimiothérapies est soutenue par les résultats d'études publiés, les données en vie réelle observée dans FREGAT, ainsi que l'EPAR. Par conséquent, la SG et la SSP du bras comparateur mixte sont supposées être équivalentes à celles du comparateur de l'essai, à savoir le 5-FU + cisplatine et sont directement issues de l'étude Keynote-590.</p> <p>Le profil de tolérance des différents protocoles est pris en compte dans le « Bras chimiothérapies mixte » de manière dissociée afin de refléter les différences observées dans les essais cliniques.</p> <p>Méthode d'estimation des courbes de survie</p> <p>En raison de la maturité des données, il est proposé de retenir au maximum les données de Kaplan-Meier (KM) pour extrapoler le moins possible les données et limiter les incertitudes. Les tests de Chow ont été effectués afin de déterminer le point de coupe entre les données de KM et l'extrapolation avec la fonction paramétrique, au regard de ces résultats, les données de l'essai sont extrapolées à partir de 40 semaines pour la SG et 37 semaines pour la SSP. L'industriel a sélectionné la fonction paramétrique en se fondant sur la qualité de l'ajustement statistique AIC/BIC, l'inspection visuelle et la plausibilité clinique de l'extrapolation à long terme. L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas</p>	<p>Sources de données pour estimer les fonctions de survie (SG et SSP) :</p> <p>La source de donnée mobilisée et la méthode d'estimation des courbes de survie sont acceptables. Sur la base des éléments présentés, l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les différents protocoles de chimiothérapies est acceptable.</p> <p>Méthode d'extrapolation des courbes de survie</p> <p>Le choix des distributions paramétriques est conforme. Cependant la méthode d'extrapolation des courbes de survie est discutable au regard des éléments précédemment présentés.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>vérifiée pour la SSP, une extrapolation indépendante des 2 bras de traitement a été réalisée, via l'application d'une fonction exponentielle pour la SSP pour les 2 bras. L'hypothèse des risques proportionnels étant vérifiée pour la SG, une extrapolation dépendante a été réalisée, via l'application du HR observé dans l'essai Keynote-590 sur le bras chimiothérapies mixtes afin d'obtenir la courbe du bras pembrolizumab. Le bras chimiothérapie mixte a été extrapolé à partir d'une fonction log-normale. Le détail est présenté dans le complément C.</p> <p>Afin d'estimer l'incertitude entourant le choix du point débutant l'extrapolation des courbes de SSP et de SG, l'ensemble des autres fonctions paramétriques ont été testées, ainsi qu'une extrapolation complète des courbes de SG et SSP.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : extrapolation complète des courbes de SG avec la fonction log-logistique (RDCR + 63%) et SSP avec la fonction log-logistique (RDCR -0,1%)</i></p>		
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables :</p> <p>Pembrolizumab +/- 5-FU/cisplatine : Sélection sur la fréquence ($\geq 5\%$) observée dans l'essai Keynote-590. La récurrence des EI a été prise en compte. Un ajustement des fréquences totales modélisées ($EI \geq 5\%$) sur les fréquences totales observées dans l'essai est appliqué.</p> <p>FOLFOX : moyenne des EI $\geq 5\%$ observés dans l'étude Yoon 2016 et Cleary 2019. En l'absence de données publiées, il est fait l'hypothèse que la tolérance du protocole FOLFIRI est identique à celle de FOLFOX. Afin d'homogénéiser la méthode de calcul des EI, les taux moyens obtenus ont été pondérés avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre total de patients du bras contrôle ayant eu un EI de grade 3+ dans KN-590 (n =163) - Le nombre total d'EI de grade 3+ dans le bras contrôle de KN-590 (n=610) - La fréquence totale des EI de grade 3+ dans le bras contrôle retenue dans le modèle (178,4%) - La fréquence totale des EI de grade 3+ dans le bras contrôle de l'essai (316,1%) 	<p>Effets indésirables</p> <p>L'industriel ne justifie pas l'utilisation de sa méthode de pondération des fréquences des EI sélectionnés à un seuil $\geq 5\%$, permettant de tenir compte de l'ensemble des fréquences des EI reportés dans l'essai clinique. Cette méthode d'estimation des EI est simplificatrice et introduit de l'incertitude, par rapport à l'abaissement du seuil de recueil des EI à 1%. L'analyse de sensibilité n'intégrant pas les EI montre un impact limité de ce choix méthodologique sur le résultat (RDCR : -0,71%).</p> <p>Durée de traitement</p> <p>Le modèle présente une durée moyenne de traitement (8,5 mois) inférieure à la SSP (11,9 mois). Bien qu'observée en pratique clinique, cette différence souligne un nombre d'arrêt de traitement avant progression non négligeable (23,7%). De plus, le modèle de survie partitionnée ne permet pas de correctement capter ces arrêts de traitement, et un modèle de Markov aurait permis de mieux tenir compte de ces événements intercurrents. Bien que la méthode soit 'acceptable, une discussion sur l'impact des arrêts de traitement avant la progression et leur intégration dans le modèle aurait été appréciée.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Taux EI (FOLFFOX; FOLFIRI) = moyenne entre Yoon et Cleary * $\left(\frac{nb_{tot_{EI_KN}}}{nb_{tot_{patients_KN}}} \right) * \left(\frac{Freq_{tot_{EI_KN}}}{Freq_{tot_{EI_modele}}} \right)$</p> <p>Enfin, les taux d'incidence des EI du bras mixte de chimiothérapie sont obtenus après pondération des taux d'EI de chaque protocole avec les parts de marché.</p> <p>Au total 17 types d'EI sont retenus. La liste des EI et leur fréquence sont présentées dans le complément C, Tableau 14.</p> <p>Durée de traitement :</p> <p>Traitements en 1^{ère} ligne : maximum de 35 cycles pour pembrolizumab et 6 cycles pour la chimiothérapie. Une analyse de sensibilité présentant une durée de traitement de pembrolizumab sans règle d'arrêt de traitement à 2 ans est conduite. Les durées de traitement sont estimées à partir des données observées dans l'essai Keynote-590 (8,47 mois pour pembrolizumab, 4,99 mois pour le comparateur). Une analyse de sensibilité testant une durée de traitement pour pembrolizumab équivalente à la SSP a été réalisée.</p> <p>Traitements en post-progression : La durée de traitement en post-progression repose sur la durée moyenne de traitement observée dans l'étude FREGAT pour les lignes ultérieures de 20,7 semaines.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Sans durée limite de traitement pour pembrolizumab et 5-FU (RDCR : +1,2%) ; Durée de traitement pour pembrolizumab équivalente à la SSP (RDCR : +13,9%)</i></p>		
<p>Validation</p> <p>Validation interne : contrôle qualité du modèle Excel réalisé par un évaluateur non en charge du développement du modèle (vérification des données d'entrée, test de la fonctionnalité du modèle et validation de la programmation des analyses de sensibilité). 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>Validation externe : comparaison des données modélisées aux données observées en pratique clinique courante de la cohorte française FREGAT et aux données issues la littérature dans l'indication évaluée.</p>	<p>Au regard de la différence d'efficacité observée, il réside une incertitude quant à la transposabilité des données cliniques de l'essai Keynote-590 à celles issues de la cohorte FREGAT. Les éléments de justification apportés par l'industriel pour expliquer ces écarts entre les données modélisées et les données observées dans FREGAT, questionnent sur la pertinence de cette source. En effet, il est contre intuitif que la survie des patients en vie réelle soit supérieure à celle observée au sein d'un essai clinique. Toutefois, compte tenu du travail de validation réalisé à la suite de l'échange technique à partir des données de la littérature, la validation externe semble acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Les données présentées montrent une sous-estimation de la SG et de la SSP du bras comparateur simulée par le modèle par rapport à ce qui est observé dans l'étude FREGAT, en particulier à 1 an. L'industriel précise que l'écart ne peut être imputé à la modélisation puisqu'il est reporté directement par les données de l'essai clinique. L'industriel justifie cet écart à partir de 2 arguments</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fréquence des visites plus resserrée dans un essai clinique par rapport à une cohorte amenant à surestimer la SSP en vie réelle ; – Profil différent des patients dans les centres experts de la cohorte FREGAT, qui sont principalement diagnostiqués à un stade précoce améliorant ainsi leur pronostic. <p>Validation croisée : Aucune donnée de modélisation n'était à ce jour disponible dans l'indication évaluée pour mener une validation croisée.</p>	<p>À noter qu'aucune donnée au-delà de 5 ans n'est disponible pour permettre de valider les simulations dans les 2 bras. La quantité d'effet relatif de pembrolizumab modélisée sur tout l'horizon temporel n'est donc pas vérifiée</p>	

Estimation de l'utilité

Sources de données : recueil de données d'utilité au cours de l'essai Keynote-590 via le questionnaire EQ-5D-5L. Les scores ont été valorisés sur la matrice française, puis estimés à partir d'un modèle mixte à effets aléatoires distinguant les différents états de santé, pré-progression et post-progression.

Aucune différence statistiquement significative entre les scores d'utilité estimés entre les 2 bras de traitement n'ayant été observée dans l'essai, il est fait l'hypothèse que les scores d'utilités sont indépendants du traitement reçu.

La dégradation de la qualité de vie (désutilité) liée à l'apparition d'un EI est prise en compte en analyse de référence sous forme d'une désutilité moyenne par patient, estimée à partir des données recueillies dans l'essai Keynote-590.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

État de santé	Utilité	IC95%
Pré-progression	0,923	+/- 0,009
Post-progression	0,839	+/- 0,013

Scores de désutilité introduits dans le modèle

Les sources de données utilisées pour informer les scores d'utilité ainsi que leur valorisation et leur prise en compte dans le modèle sont acceptables.

Les désutilités intégrées dans le modèle sont issues de l'étude Keynote-590. 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-590 ne permet pas de documenter la désutilité spécifique à chacun des effets indésirables. Il est important de noter que la désutilité associée à chaque EI dépend de la gravité de ce dernier. Ainsi, l'application d'une désutilité moyenne et représentant l'ensemble des EIs ne permet pas de capter correctement l'impact sur la qualité de vie des patients. Enfin, l'intégration d'une désutilité moyenne entraîne l'application d'une méthode hétérogène avec les coûts valorisés spécifiquement pour chaque EI et les résultats liés aux EIs, il aurait été préférable de soumettre une approche homogène concernant ces 2 critères. Aucune analyse de sensibilité testant ce choix n'a été conduite (i.e désutilités issues de la littérature) mais l'impact est attendu comme étant limité, puisque l'analyse n'intégrant pas les évènements indésirables diminue le RDCR de -0,71%.

Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique CEESP	Réserve
EI (désutilité)		IC95%		
Durée de l'EI (semaines)	8,24	7,59 ; 8,89		
Désutilités moyenne par patients dans le bras pembrolizumab	0,0140	NA		
Désutilités moyenne par patients dans le bras chimiothérapie	0,0139	NA		
<i>Analyses de sensibilité : mapping des scores issus de l'essai Keynote-590 en EQ-5D-3L via la méthode du crosswalk (RDCR +23,7%),</i>				

Estimation des coûts

La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C.

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

Coûts d'acquisition des traitements :

- Pembrolizumab : 2 647,04 € TTC ; avec une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines (jusqu'à 35 cycles).
- Les prix des produits inscrits sur la liste des spécialité facturées en sus du GHS (i.e nivolumab intégré comme traitement de seconde ligne après progression) ont été obtenus à partir des données de l'ATIH.
- Pour les autres stratégies, étant prises en charge dans le cadre de la TAA, aucun coût d'acquisition n'a été considéré en plus du coût d'administration.

Administration des traitements : L'industriel applique dans son modèle, des coûts d'administration pour les traitements administrés par voie intraveineuse. Valorisation via l'ENC 2018 dans le secteur public et privé associé au GHM 17M061 « Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 1 » pour le 5-FU (étant administré sur 5 jours) et au GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » pour les autres protocoles. Un coût de transport aller/retour est appliqué à chaque administration.

Traitements post-progression : Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée. Dans ce contexte la distribution des traitements observée dans l'essai Keynote-590 aurait été à privilégier en analyse de référence par rapport à celle de FREGAT, toutefois l'analyse de sensibilité montre une diminution faible du RDCR de 1%.

Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Suivi médical : Le modèle considère les coûts de suivi liés à la pathologie et spécifique à chaque état de santé. La nature et la fréquence des ressources relatives au suivi se basent sur les recommandations françaises TNCD, ainsi qu'une étude anglaise documentant les ressources consommées par les patients atteints d'un cancer métastatique de l'œsophage pendant les 12 derniers mois de leur suivi (Agus et al. 2013). Par ailleurs le suivi spécifique au traitement reçu a été documenté à partir d'avis d'experts. La valorisation a été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, tarif CCAM et NABM.</p> <p>Événements indésirables : Les coûts moyens de prise en charge des événements indésirables sont calculés à partir de la répartition des GHM correspondants entre le secteur public et le secteur privé via l'ENC 2018.</p> <p>Transport sanitaire : 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, du suivi pré et post-progression, ou dans les cas de séjours hospitaliers pour administration de traitements intraveineux (source : cour des comptes).</p> <p>Traitements post-progression : Les traitements post-progressions considérés ont été identifiés à partir des données de la cohorte FREGAT. Seuls les protocoles utilisés chez plus de 5% des patients ont été considérés, et leurs taux d'utilisation ont été ramenés à un total de 100%. Afin de tenir compte du fait qu'un patient recevant un traitement donné en 1^{re} ligne, ne pouvait recevoir ce même traitement en seconde ligne, les poids des traitements post-progression ont été modifiés en conséquence. Les durées des traitements de 2^{ème} ligne sont issues de FREGAT. Plus de détails relatifs à l'estimation des traitements post-progression sont présentés dans le complément C.</p> <p>Soins de fin de vie : valorisés via l'ENC 2018. Un coût de transport aller est pris en compte.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Comparateur de l'étude Keynote-590 soit 5-FU + cisplatine uniquement (RDCR =11,42%) ; traitements de 2^{ème} lignes informés par l'avis d'experts avec intégration du nivolumab (RDCR-14,8%), absence de prise en compte des lignes ultérieures (RDCR-0,2%), 100% de patients recevant une 2^{ème} ligne (RDCR : +0,03%), valorisation des événements indésirables à partir des données PMSI (RDCR -2%%), Intensité de dose 1^{ère} ligne de 100% (RDCR -1%%)</i></p>		

Analyse de l'incertitude

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Choix structurants et modélisation : horizon temporel (5 ans, et 15 ans), taux d'actualisation (0% et 4,5%), prix de pembrolizumab (25%, -40%, -50%) ; comparateur de l'essai Keynote-590 ; absence de limite de durée de traitement, durée de traitement équivalent à la SSP, absence de traitement de post-progression, 100% de patients recevant une ligne ultérieure, traitements post-progression issus de Keynote-590, extrapolation de la SG KM + fonction paramétrique (exponentielle, weibull, log-logistique, gompertz, gamma généralisée) à partir 40 semaines, extrapolation paramétrique seule de la SG à partir de la fonction log-logistique, extrapolation de la SSP KM + fonction paramétrique gompertz à partir 37 semaines, extrapolation paramétrique seule de la SSP à partir de la fonction log-logistique, absence de prise en compte des EI, valorisation des EI à partir du PMSI, score d'utilité valorisée par Van Hout et al., intensité de dose de 100% pour les 2 bras, perte d'efficacité linéaire au-delà de 5 ans.</p> <p>Analyse déterministe sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 10%) ou bornes des IC95%. Variables testées : l'âge des patients, la proportion d'hommes, les scores d'utilité associés aux états de santé ; les coûts d'administration, lié aux EI et de suivi, l'incidence des EI pour les 2 bras, la fréquence des ressources consommées par an.</p> <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques des patients : âge (distribution normale), proportion d'hommes (distribution beta), poids et surface corporelle moyen (distribution log-Normale) ; - Paramètres relatifs aux courbes de SG et SSP extrapolées : distribution normale multivariée - Durée des EI : distribution Normale ; - Scores d'utilité : distribution normale multivariée ; - Fréquence des ressources consommées par an : distribution Normale - Coûts (administration, EI, suivi, traitements ultérieurs) : distribution Gamma 	<p>L'analyse de sensibilité probabiliste n'intègre pas l'incidence des EI ne permettant pas d'estimer l'incertitude globale associée à l'ensemble des paramètres.</p>	<p>Réserve mineure</p>

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR(€/QALY)	RDCR (€/AV)
Bras Mixte Chimiothérapie	28 111 €	1,10	1,28	-	-
Pembrolizumab + 5FU + Cisplatine	117 128 €	1,92	2,22	107 407 €/QALY	94 497 €/AVG

Résultats de santé

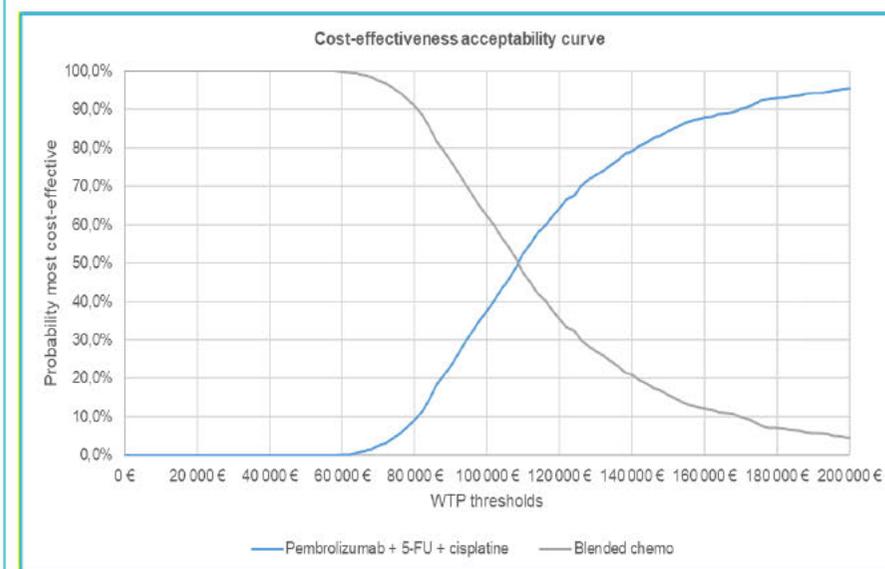
	Pembrolizumab + 5FU + Cisplatine	Bras Mixte Chimiothérapie
Années de vie gagnées (AVs)	2,22	1,28
Survie Sans Progression (SSP)	0,99	0,54
Survie Post-Progression (SPP)	1,23	0,74
QALYs	1,92	1,10
Survie Sans Progression (SSP)	0,90	0,48
Survie Post-Progression (SPP)	1,03	0,62

Résultats de coût

	Pembrolizumab + 5FU + Cisplatine	Bras Mixte Chimiothérapie
Coût total	117 128 €	28 111 €
Coût d'acquisition et d'administration des traitements		
Coût de suivi en SSP	708 €	384 €
Coût de suivi en SPP	876 €	527 €
Coût des traitements consécutifs	5 485 €	5 618 €

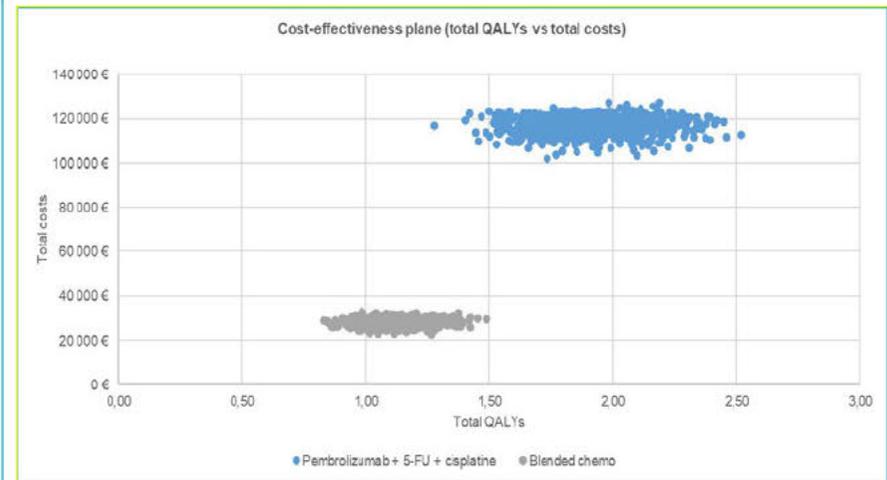
Analyse probabiliste associée

Courbe d'acceptabilité Pour une disposition à payer de 142 000 € par QALY gagné, pembrolizumab maximise le bénéfice net dans 80% des cas.

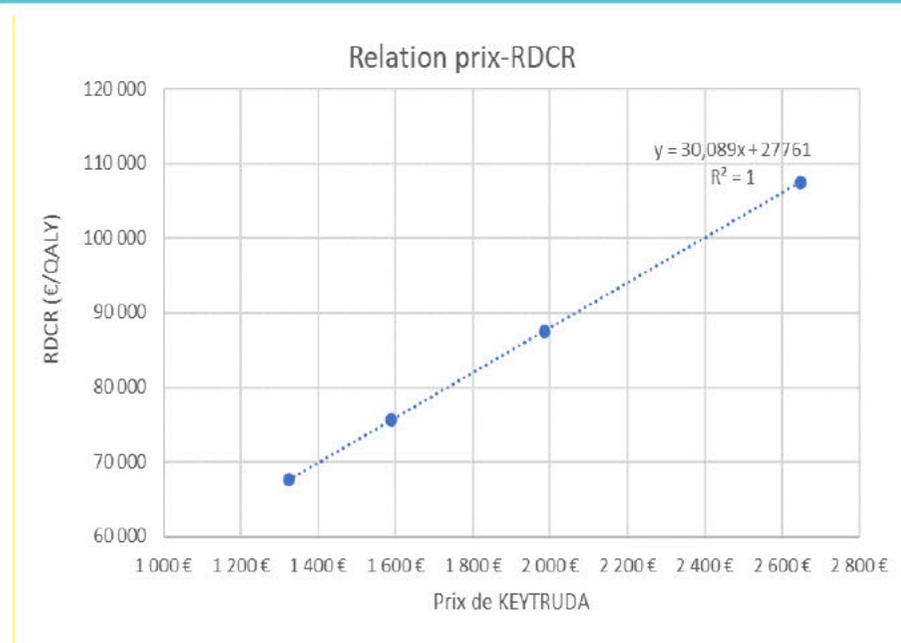


Plan coût-efficacité du RDCR de pembrolizumab + 5FU + Cisplatine vs Bras Mixte Chimiothérapie (1000 itérations)

Coût de fin de vie	6 030 €	6 528 €
Coût des EI		



Variation du RDCR en fonction du prix



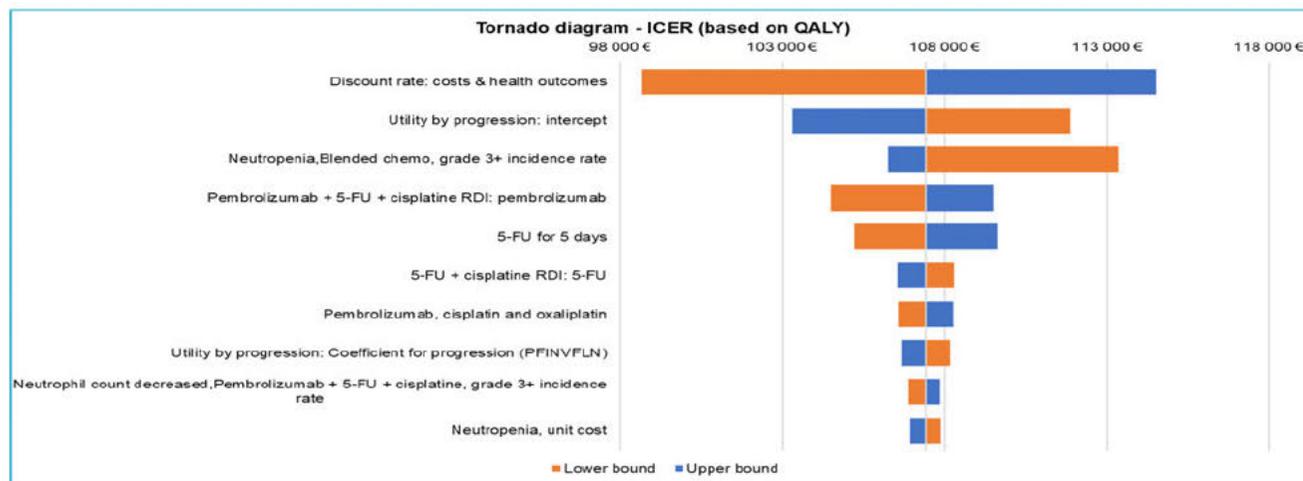
Baisse de prix et variation du RDCR

Baisse de prix de pembrolizumab	RDCR (€/QALY)
-25%	87 496 €/QALY
-40%	75 549 €/QALY
-50%	67 584 €/QALY

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité déterministes

Les analyses de sensibilité univariées sont synthétisées dans le diagramme de Tornado. Seuls les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR sont présentés.



Résultats sur les principales hypothèses sources d'incertitude

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence			107 407 €/QALY		
Scénario 1A : 5 ans					
Chimiothérapie	27 844 €	1,00	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	116 314 €	1,54	162 842 €/QALY	+55 435 €	+51,61%
Scénario 1B : 15 ans					
Chimiothérapie	28 184 €	1,13	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 439 €	2,13	89 911 €/QALY	-17 495 €	-16,29%
Scénario 3A : Comparateur de l'étude KN-590 – 5-FU + Cisplatine					
5-FU + Cisplatine	38 295 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 128 €	1,92	95 143 €/QALY	-12 264 €	-11,42%
Scénario 3B : Sans durée limite de traitement pour pembrolizumab et 5-FU					
Chimiothérapie	28 111 €	1,10	-	-	-
KEYTRUDA + 5FU + cisplatine	118 194 €	1,92	108 693 €/QALY	+1 287 €	+1,20%

Scénario 3C : Durée de traitement pour pembrolizumab équivalente à la SSP					
Chimiothérapie	28 111 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	129 459 €	1,92	122 285 €/QALY	+14 879 €	+13,85%
Scénario 4A : Traitements de 2ème ligne : prise en compte de nivolumab sur avis d'expert					
Chimiothérapie	36 612 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 019 €	1,92	97 018 €/QALY	-10 389 €	-14,81%
Scénario 4B : Sans traitements de 2ème ligne					
Chimiothérapie	22 493 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	111 643€	1,92	107 568 €/QALY	+161 €	+0,15%
Scénario 4C : Traitements de 2ème ligne : issus de l'essai KEYNOTE-590					
Chimiothérapie	36 612 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 019 €	1,92	106 349 €/QALY	-1 058 €	-0,98%
Scénario 4D : 100% de patients recevant un traitement de 2ème ligne					
Chimiothérapie	34 541 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	123 580 €	1,92	107 434 €/QALY	+27 €	+0,03%
Scénario 5A : Distribution paramétrique la SG : extrapolation KM + fonction paramétrique 40 semaines					
5A-1 : Fonction Exponentielle					
Chimiothérapie	28 082 €	0,92	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 212 €	1,41	181 300 €/QALY	+73 893 €	+68,80%
5A-2 : Fonction Weibull					
Chimiothérapie	28 093 €	0,93	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 257 €	1,57	141 040 €/QALY	+33 634 €	+29,71%
5A-3 : Fonction Log-logistique					
Chimiothérapie	28 094 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 125 €	1,86	116 664 €/QALY	+9 257 €	+8,62%
5A-4 : Fonction Gompertz					
Chimiothérapie	28 079 €	1,03	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	116 803 €	2,25	72 695 €/QALY	-34 711 €	-32,32%
5A-5 : Fonction Gamma généralisée					
Chimiothérapie	28 116 €	1,01	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 144 €	1,89	101 110 €/QALY	-6 297 €	-5,86%
Scénario 5B : Distribution paramétrique la SG : extrapolation paramétrique seule - fonction log logistique :					
Chimiothérapie	28 119 €	1,07	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 182 €	1,58	174 500 €/QALY	+67 093 €	+62,47%

Scénario 6A : Distribution paramétrique la SSP : extrapolation KM + fonction paramétrique 37 semaines - fonction Gompertz					
Chimiothérapie	28 019 €	1,11		-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 105 €	1,93	108 402 €/QALY	+995 €	+0,93%
Scénario 6B : Distribution paramétrique la SSP : extrapolation paramétrique seule - fonction log logistique :					
Chimiothérapie	28 104 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 081 €	1,93	107 273 €/QALY	-134 €	-0,12%
Scénario 7A : Absence d'événements indésirables					
Chimiothérapie	20 314 €	1,12	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	108 693 €	1,94	106 641 €/QALY	-766 €	-0,71%
Scénario 7B : Evénements indésirables : valorisation par les données du PMSI					
Chimiothérapie	30 124 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 727 €	1,92	105 701 €/QALY	-1 706 €	-1,59%
Scénario 8 : Scores d'utilité valorisés par Van Hout et al.					
Chimiothérapie	28 111 €	0,86	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 128 €	1,53	132 867 €/QALY	+25 460 €	+23,70%
Scénario 9 : Intensité de dose 1ère ligne : 100% pour les deux bras					
Chimiothérapie	30 278 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	118 850 €	1,92	106 870 €/QALY	-537 €	-0,50%
Scénario 10 : Perte d'efficacité au-delà de 5 ans					
Chimiothérapie	28 111 €	1,10	-	-	-
pembrolizumab + 5FU + cisplatine	117 188 €	1,90	110 232 €/QALY	+2 825 €	+2,63%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
<p>Étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de pembrolizumab en association à la chimiothérapie dans l'indication suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> — dans le traitement de 1^{re} ligne du cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne (JGO) HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10. 	<p>L'objectif a été restreint par rapport à l'AMM et la demande de remboursement afin d'être cohérent avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique. En effet l'analyse porte uniquement sur les patients présentant un cancer de l'œsophage ou un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne de type I (non prise en compte du type II et III).</p> <p>Ces résultats d'impact budgétaire ne s'interprètent que pour la seule population décrite par l'industriel, soit une population d'AMM restreinte. Si le traitement venait à être prescrit plus largement dans son indication, alors ces résultats seraient caducs. Sans donnée sur l'efficacité du pembrolizumab dans son AMM, il n'est pas possible d'étendre les résultats de l'impact budgétaire à la population totale de la demande de remboursement.</p>	Pas de réserve.
Perspective		
Assurance maladie obligatoire	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel		
<p>3 ans</p> <p>Le choix d'un horizon temporel de 3 ans plutôt que 5 ans est justifié par l'industriel pour limiter les incertitudes qui entourent les prévisions des parts de marché au-delà de 3 ans au regard des alternatives thérapeutiques en développement clinique pour cette indication.</p> <p>Conformément au guide méthodologique de l'AIB, les résultats n'ont pas été actualisés.</p>	Acceptable	Pas de réserve
Population cible		
<p>Le calcul de la population cible se fonde sur les données françaises disponibles ainsi que des données de la littérature. D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, l'incidence du cancer de l'œsophage en France, quelle que soit l'histologie, serait de 5 445 en 2018.</p>	<p>Acceptable.</p> <p>En l'absence de données épidémiologiques disponibles, l'incidence des tumeurs de la jonction œsogastrique HER-2 négatif de type I</p>	Pas de réserve

D'après les dernières données extraites de la base Kantar Health, 28% des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (1 525 patients), 39% à un stade localement avancé (2 124 patients) et 33% à un stade métastatique (1 797 patients).

Parmi les patients diagnostiqués à un stade localisé, environ 26% d'entre eux auront une récurrence à distance de leur maladie, soit 397 patients qui évolueront vers un stade métastatique.

Parmi les patients diagnostiqués à un stade localement avancé, 46% des patients ne seront pas éligibles à une résection tumorale selon avis d'experts (977 patients). Chez les patients diagnostiqués à un stade localement avancé et éligibles à une résection tumorale (1 147 patients), environ 44% auront une récurrence à distance de leur maladie, soit 505 patients.

Ainsi le nombre de patients atteints d'un cancer de l'œsophage, quelle que soit l'histologie, ou d'un adénocarcinome de la JGO HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques représente 3 676 patients par an.

En l'absence de données publiées et sur la base de l'étude Keynote-590, il est estimé que 51% des patients présentent des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 . Ainsi la population cible de pembrolizumab dans cette extension d'indication peut être estimée à 1 875 nouveaux cas par an.

L'algorithme de calcul de la population cible est présenté dans la Figure 17 du complément D.

Estimation de la population cible

	Année 1	Année 2	Année 3
	1875	1875	1875

(classification Siewert) traitées comme des cancers de l'œsophage, ne peut pas être estimée, de ce fait la population cible modélisée correspond à une borne haute.

Par ailleurs la stabilité de la population incidente chaque année n'est pas argumentée par l'industriel.

Modélisation

Dynamique de population : cohorte incidente	Acceptable	Pas de réserve
---	------------	----------------

Identification des comparateurs

Environnements comparés : <ul style="list-style-type: none"> - Environnement sans pembrolizumab : traitements standards seuls à savoir 5-FU+cisplatine ; FOLFOX ; et FOLFIRI. - Environnement avec pembrolizumab : Pembrolizumab et traitement standards 	Acceptable	Pas de réserve
---	------------	----------------

Méthode d'estimation de l'évolution des patients dans le modèle

La modélisation repose sur les données suivantes :

- La durée passée en survie sans progression : estimée sur la base des courbes de SSP des traitements de 1^{re} ligne, issues de l'extrapolation dans l'analyse de l'efficacité ;
- La probabilité de décès : estimée sur la base des courbes de SG des traitements de 1^{ère} ligne, issues de l'extrapolation dans l'analyse de l'efficacité ;
- Les durées des traitements de 1^{re} ligne : estimées sur la base des courbes de Kaplan-Meier de durée de traitement issues de l'étude Keynote-590 ;
- Les durées des traitements de 2^e ligne issues de FREGAT et de l'avis NICE de nivolumab (pour l'analyse en scénario) ;
- La proportion de patients ayant une 2^e ligne de traitement : données de l'étude Keynote-590 ;
- La distribution des traitements en 2^e ligne : données de la cohorte FREGAT en analyse de référence et un scénario basé sur l'avis d'expert intégrant le nivolumab, et un autre scénario sans prise en compte des lignes ultérieures ;
- Les données d'incidence des EI : Keynote-590 et littérature. Un scénario teste l'absence de prise en compte des EI.
- Durée maximale de traitement : 35 cycles pour pembrolizumab
- Intensité de dose : étude Keynote-590, un scénario test une intensité de 100% pour tous les traitements.

Analyse de sensibilité : Absence de durée maximal (+0,4%), Absence de prise en compte des traitements post-progression (+0,6%), 100% de patients recevant une ligne ultérieure (-0,6%), Absence de prise en compte des EI (-0,3%), Intensité de dose de 100% (+5%)

Acceptable

Pas de réserve

Estimations des parts de marché

Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement sans le pembrolizumab

Acceptable.

Pas de réserve

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab			
5-FU+Cisplatine			
FOLFOX			
FOLFIRI			

Dans un environnement sans immunothérapie les parts de marché sont supposées constantes dans le temps. Les distributions des parts de marché ont été estimées partir des résultats de l'étude en vie réelle FREGAT et repondérées sur les 3 principaux traitements. Les experts sollicités ont confirmé ces taux d'utilisation des traitements standards.

Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement avec le pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab			
5-FU+Cisplatine			
FOLFOX			
FOLFIRI			

Sources : hypothèses de l'industriel (prévisions internes).

Compte tenu des résultats d'efficacité cliniques de pembrolizumab en 1^{re} ligne, et de l'absence d'innovation thérapeutiques dans l'indication ces 30 dernières années, l'industriel estime une pénétration rapide de nature à modifier les parts de marché des chimiothérapies.

Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficience, à l'exception des coûts du test PD-L1. En effet, afin d'évaluer l'impact de la mise en œuvre du test PD-L1 et dans une approche conservatrice, le modèle prend en compte le coût du test dans l'environnement avec pembrolizumab en association à la chimiothérapie, en tenant compte du coût global de la mise en œuvre du test et pas uniquement du coût du test réalisé sur la population d'analyse du modèle.

Acceptable.

Pas de réserve

Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Variation arbitraire de +/-10% :

- Sur la population cible
- Sur les coûts d'administration, des EI, du test PD-L1.

Scénario :

- Évolution des parts de marché de pembrolizumab en année 1 à 3 ;
- Absence durée maximale ;

L'ensemble des paramètres économiques ne sont pas implémentés dans l'analyse de sensibilité déterministe limitant la portée des conclusions de ces analyses.

Réserve mineure

- Hypothèse sur les lignes ultérieures (prise en compte du nivolumab, absence de prise en compte des lignes ultérieures) ;
- Absence de prise en compte des EI ;
- Valorisation des EI par une étude PMSI ;
- Population cible
- Intensité de dose de 100% pour tous les traitements ;
- Variation du prix de pembrolizumab (-25%, -40%, -50%)

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)

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible = 1 875 en année 1					
Scénario SANS pembrolizumab en association à la chimiothérapie					
Population rejointe	5-FU + Cisplatine	██████	██████	██████	██████
	FOLFOX	██████	██████	██████	██████
	FOLFIRI	██████	██████	██████	██████
	Total	██████	██████	██████	██████
Scénario AVEC pembrolizumab en association à la chimiothérapie					
Population rejointe	Pembrolizumab+chimiothérapie	██████	██████	██████	██████
	5-FU + Cisplatine	██	██	██	██
	FOLFOX	██	██	██	██
	FOLFIRI	██	██	██	██
	Total	██████	██████	██████	██████

Dans l'environnement où pembrolizumab n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ████████ €. Le principal poste de dépense est le coût des événements indésirables, qui représente ████████ € soit 37% des dépenses totales.

Dans l'environnement où pembrolizumab est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ████████ €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente ████████ € soit 55% des dépenses totales.

L'introduction de pembrolizumab en association entraîne un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur les 3 années de l'horizon temporel [REDACTED] d'euros versus [REDACTED] d'euros) par rapport au scénario n'incluant pas son introduction sur le marché. L'augmentation des dépenses est majoritairement portée par les coûts d'acquisition des traitements de 1ère ligne [REDACTED] d'euros) qui représentent 73,4% des dépenses totales de l'impact budgétaire. Par ailleurs, en raison d'une survie globale et d'une survie sans progression améliorées, l'introduction de pembrolizumab en association à la chimiothérapie permet de réaliser des économies sur les coûts d'administration de 2^e ligne et les coûts liés aux décès.

L'impact budgétaire est présenté ci-dessous. Les coûts par année et par poste pour les environnements actuel sans pembrolizumab et futur avec pembrolizumab sont présentés dans le complément D.

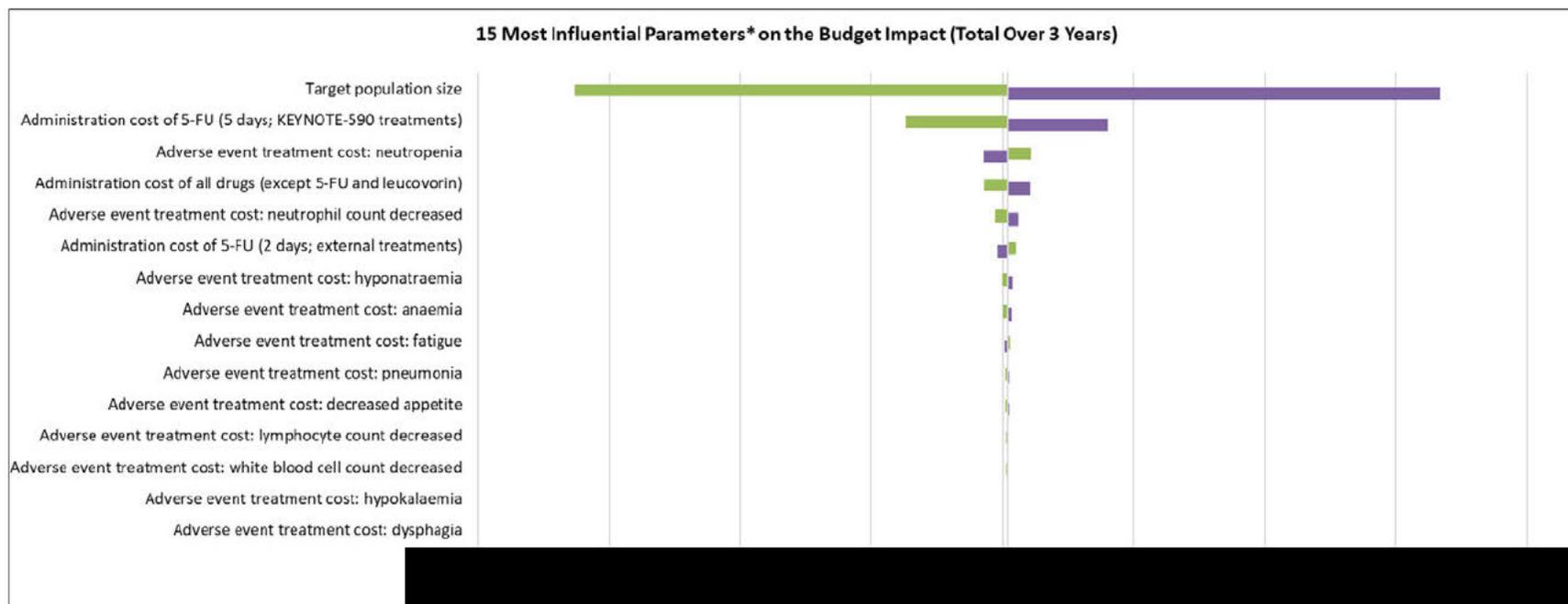
Résultats de l'impact budgétaire (IB) de l'analyse de référence

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition de 1ère ligne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IB lié aux coûts d'administration de 1ère ligne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IB lié aux coûts d'acquisition des traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
IB lié aux coûts d'administration des traitements post-progression	-691 530 €	-713 708 €	-451 946 €	-1 857 183 €
IB lié aux coûts de suivi de la maladie	51 556 €	216 088 €	395 243 €	662 888 €
IB lié aux coûts du test PD-L1	104 949 €	104 949 €	104 949 €	314 846 €
IB lié aux coûts des événements indésirables	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IB lié aux coûts de fin de vie	-1 043 764 €	-1 591 185 €	-1 478 623 €	-4 113 572 €
IB total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Dans l'analyse de sensibilité déterministe, le paramètre ayant la plus grande influence sur l'impact budgétaire est la variation de 10% de la population cible. Aussi, dans une moindre mesure, la variation du coût d'administration de 5-FU pendant 5 jours, fait varier de 2% l'impact budgétaire. Enfin, tous les autres paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe ont un impact inférieur à 1%.



Analyse en scénario

Les paramètres ayant le plus d'influence sur l'impact budgétaire, hormis la variation sur le prix de pembrolizumab, sont la prise en compte de nivolumab en traitement post-progression, à partir des données des experts de -14% environ (passant de [redacted] d'euros à [redacted] d'euros) et la variation de 10% de la population cible avec une influence de -10% sur l'impact budgétaire total. Les autres paramètres ont une faible influence sur l'impact budgétaire, avec une variation inférieure à 10%.

Baisse de prix

La baisse de prix de pembrolizumab a un impact linéaire sur l'impact budgétaire. Ainsi, pour une baisse de 25% du prix de pembrolizumab, l'impact budgétaire diminue de 18,3%, pour une baisse de 40%, l'impact budgétaire diminue de 29,3% et pour une baisse de 50% l'impact budgétaire diminue de 36,7%.

Résultats des analyses de scénario sur le prix de pembrolizumab

	TTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	2 647,04 €	[redacted]	/
Diminution de 25%	1 985,28 €	[redacted]	-18,34%
Diminution de 40%	1 588,22 €	[redacted]	-29,34%
Diminution de 50%	1 323,52 €	[redacted]	-36,68%

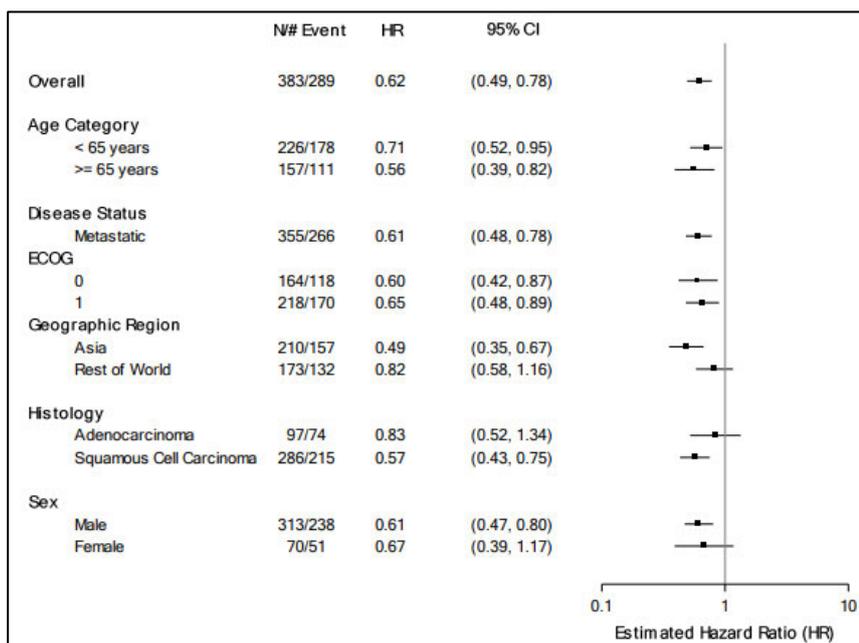
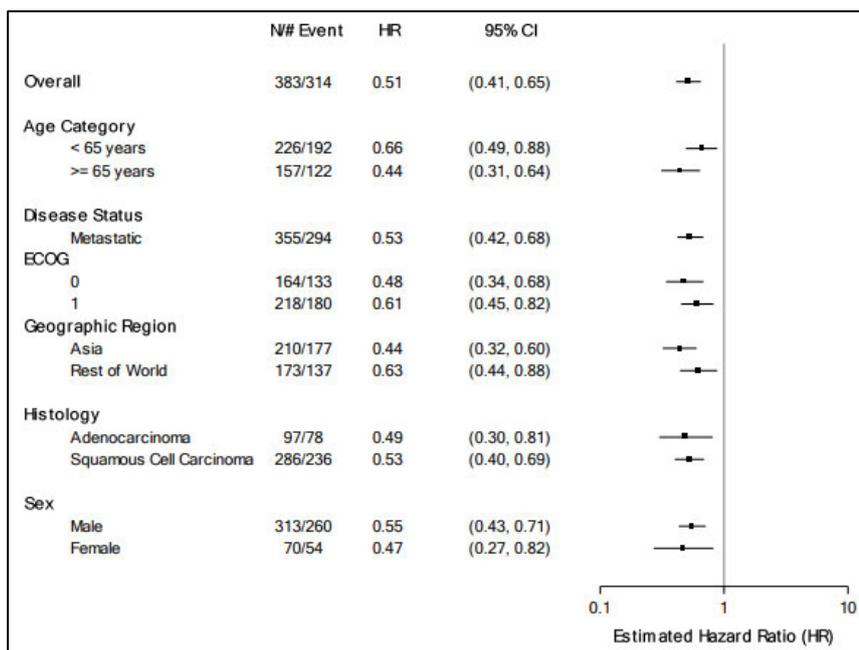
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Forest plot

Figure 1 : Forest plot de l'effet traitement sur la survie sans progression (haut) et la globale (bas) de KN-590, dans la population CPS ≥ 10 : Source : CSR page 570 , figure 14-2-7



4.1.1.2. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6. Caractéristiques des patients simulées dans l'analyse de référence et dans la population totale de l'étude KEYNOTE-590

	KEYNOTE-590		FREGAT
	Patients CPS ≥ 10 N = 383 patients (%)	Total N = 749 patients (%)	1ère ligne N = 336 patients (%)
Sexe (%)			
Homme	313 (81,7%)	625 (83,4%)	276 (82,1%)
Femme	70 (18,3%)	124 (16,6%)	60 (17,9%)
Âge, années			
< 65	226 (59,0%)	427 (57,0%)	183 (54,5%)
≥ 65	157 (41,0%)	322 (43,0%)	153 (45,5%)
Moyenne (ET)	61,9 (9,4)	62,4 (9,5)	63,2 (9,6)
Médiane [IC]	63,0 [28-89]	63,0 [27-94]	63 (57,5 -69,0)
Diagnostic primaire			
Cancer épidermoïde	286 (74,7%)	548 (73,2%)	181 (53,9%)
Adénocarcinome de l'œsophage	50 (13,1%)	110 (14,7%)	119 (35,4%)
Adénocarcinome de la JGO, Siewert Type I	47 (12,3%)	91 (12,1%)	36 (10,7%)
Métastases cérébrales			
Oui	1 (0,3%)	3 (0,4%)	4/355 (1,2%)
Non	382 (99,7%)	746 (99,6%)	351/355 (98,9%)
ECOG/WHO			
0	164 (42,8%)	299 (39,9)	178/318 (56,0%)
1	218 (56,9%)	448 (59,8%)	118/318 (37,1%)
2	1 (0,3%)	2 (0,3%)	20/318 (6,3%)
Statut de la maladie			
Métastatique	355 (92,7%)	683 (91,2%)	310 (92,2%)
Localement avancé, non résecable	28 (7,3%)	66 (8,8%)	26 (7,8%)

Sources : Tableaux 10-5 et 14.1-19 du CSR ; Etude FREGAT

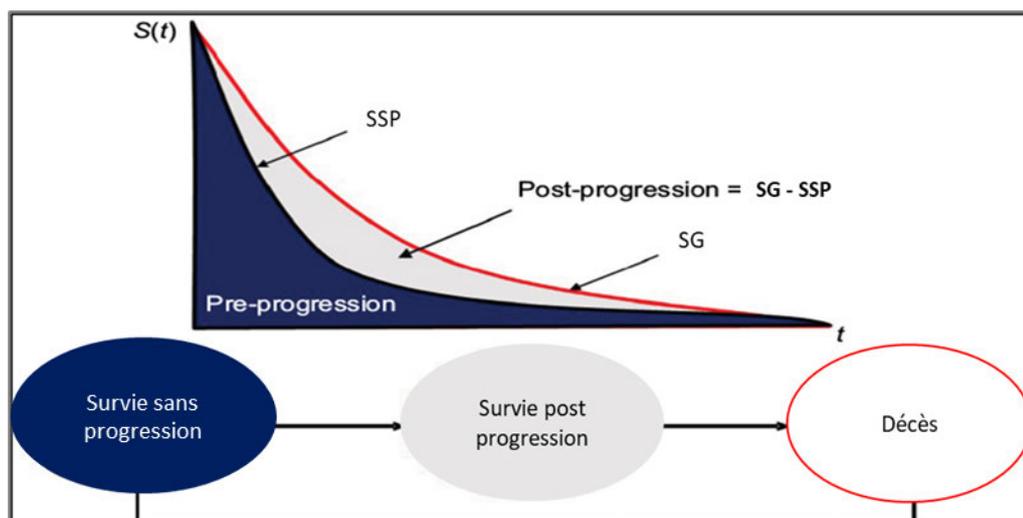
Tableau 7 : Caractéristiques des patients français de KEYNOTE-590 et de la cohorte FREGAT

	KEYNOTE-590		FREGAT
	Patients européens	Patients français	
	N = 61 patients (%)	N = 30 patients (%)	1ère ligne N = 336 patients (%)
Sexe (%)			
Homme	49 (80,3)	25 (83,3)	276 (82,1)
Femme	12 (19,7)	5 (16,7)	60 (17,9)
Âge (ans)			
< 65	32(52,5)	18 (60,0)	183 (54,5)
≥ 65	29 (47,5)	12 (40,0)	153 (45,5)
Moyenne (ET)	61,7 (10,0)	61,1 (10,2)	63,2 (9,6)
Médiane [IC]	63 (28 -79)	62,0 (27-78)	63,0 (57,5-69,0)
Sous-types histologiques			
Cancer épidermoïde	33 (54,1)	18 (60,0)	181 (53,9)
Adénocarcinome de l'œsophage	16 (26,2)	7 (23,3)	119 (35,4)
Adénocarcinome de la JGO, Siewert Type I	12 (19,7)	5 (16,7)	36 (10,7)
Métastases cérébrales			
Oui	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,2)
Non	61(100)	30 (100)	331 (98,9)
ECOG/WHO*			
0	25 (41,0)	15 (50,0)	178 (56,0)
1	36 (59,0)	15 (50,0)	118 (37,1)
2	0 (0)	0 (0)	20 (6,3)
3	NA	NA	2 (0,2)
4	NA	NA	0 (0,0)
Statut de la maladie			
Métastatique	57 (93,4)	29 (96,7)	310 (92,2)
Localement avancé, non résécable	4 (6,6)	1 (3,3)	26 (7,8)
Statut PD-L1			
CPS ≥ 10%,	31 (50,8)	17 (56,7%)	NA
CPS < 10%,	29 (47,5)	13 (43,3%)	NA

* Dans FREGAT, les pourcentages sont calculés parmi les 318 patients pour lesquelles le score ECOG est disponible.

4.1.1.3. Structure du modèle

Figure 2: Structure du modèle de cohorte de survie partitionnée à 3 états de santé (rapport industriel – juillet 2021)



4.1.1.4. Estimation des courbes de survies

Sources de données

Afin d'estimer l'efficacité des traitements de l'étude Keynote-590 au-delà de la durée de l'essai clinique, l'ajustement des courbes de survie a été effectué conformément aux directives du NICE. Ainsi, les critères d'ajustement AIC et BIC, l'inspection visuelle et la plausibilité clinique de l'extrapolation à long terme (étude de vie réelle FREGAT) ont été utilisés pour retenir les courbes de survie paramétriques les mieux ajustées pour l'analyse de référence.

En raison de la maturité des données, il est proposé de retenir au maximum les données de KM pour extrapoler le moins possible les données et limiter les incertitudes. Comme mentionné précédemment, les tests de Chow ont été effectués afin de déterminer le point de coupe entre les données de la KM et l'extrapolation de la fonction paramétrique.

Survie Globale

L'hypothèse des risques proportionnels semble vérifiée. En effet, les courbes log-log cumulatives des risques sont parallèles et l'inspection visuelle des résidus de Schoenfeld est plane. Ceci a abouti à construire un modèle d'extrapolation des courbes de survie globale à HR constant en appliquant le HR estimé dans l'essai KN-590 (HR = 0,62, IC95% : [0,49 ; 0,78]) à l'extrapolation paramétrique de la survie globale du bras placebo pour estimer la survie globale du bras pembrolizumab.

Figure 3 : Fonction cumulative du risque et log-log-cumulative de la survie globale de l'essai KN-590

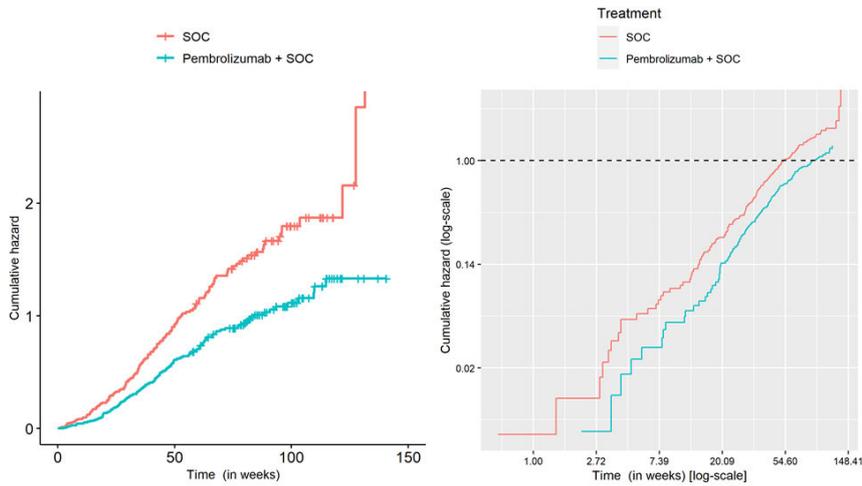
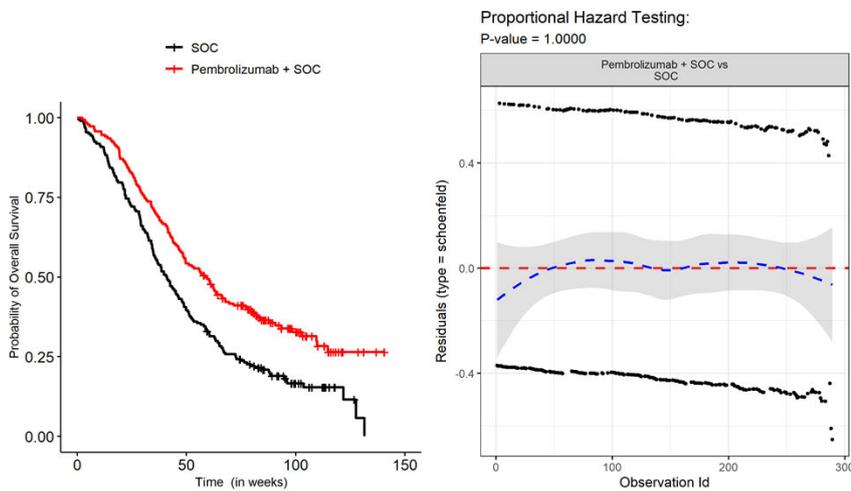
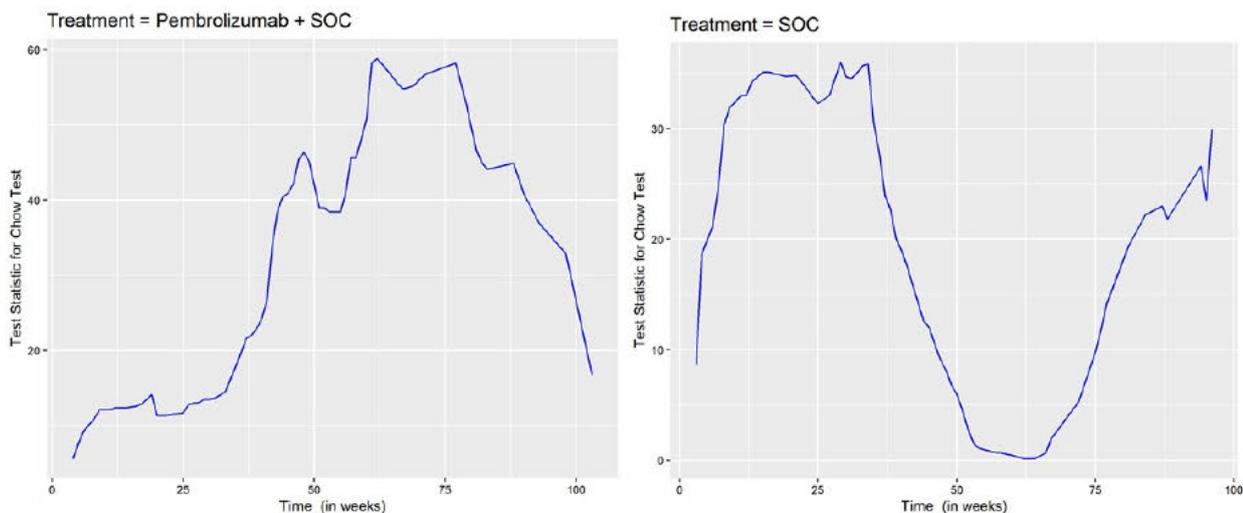


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de l'essai KN-590 et test de Grambsch & Therneau sur les résidus de Schoenfeld



La Figure 5 suivante représente les tests de Chow pour les bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie (à gauche) et pour le bras comparateur mixte (à droite).

Figure 5 : Test statistique de Chow de la survie globale



Pour la chimiothérapie seule :

Tableau 8 : Distribution des critères AIC et BIC pour la survie globale : bras chimiothérapies (seuil semaine 40)

Fonctions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	670,99 (1)	673,60 (1)
Weibull	672,38 (5)	677,59 (5)
Log-Normale	671,80 (2)	677,01 (2)
Log-Logistique	671,93 (3)	677,14 (3)
Gompertz	672,08 (4)	677,29 (4)
Gamma généralisée	672,97 (6)	680,79 (6)

Figure 6 Inspection visuelle des extrapolations paramétriques au seuil de 40 semaine pour la SG de la chimiothérapie (à gauche l'ensemble des distributions ; à droite les distributions d'intérêts)

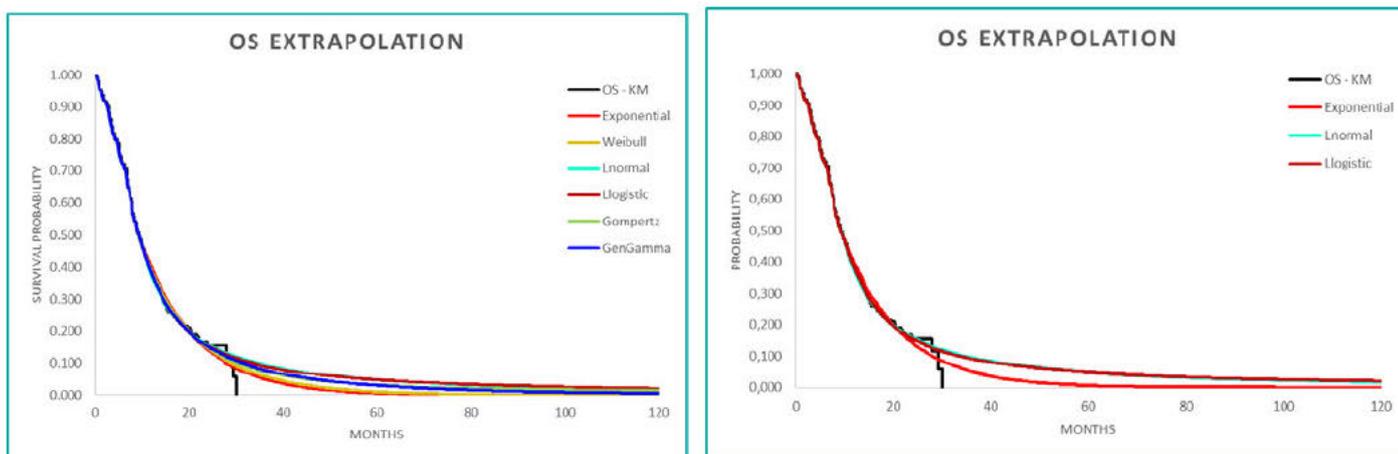


Tableau 9 : Extrapolation paramétrique des données de SG pour la chimiothérapie

	Exponential	Weibull	Lnormal	Llogistic	Gompertz	GenGamma
6 mois	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%
1 an	40,0%	39,0%	37,6%	38,5%	38,9%	38,3%
2 ans	14,3%	14,8%	15,9%	15,5%	15,0%	15,3%
3 ans	5,1%	6,0%	9,5%	9,1%	7,5%	8,0%
5 ans	0,9%	1,4%	5,2%	5,2%	3,4%	3,4%
10 ans	0,0%	0,0%	1,7%	2,0%	1,4%	0,1%

Pour pembrolizumab + chimiothérapie :

Tableau 10 : Distribution des critères AIC et BIC pour la survie globale : bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie (seuil semaine 40)

Fonctions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	667,32 (6)	670,14 (4)
Weibull	665,75 (5)	671,39 (5)
Log-Normale	663,35 (1)	668,99 (1)
Log-Logistique	664,31 (2)	669,95 (2)
Gompertz	664,46 (3)	670,10 (3)
Gamma généralisée	665,33 (4)	673,79 (6)

Survie Sans Progression

Les diagnostics montrent que l'hypothèse des risques proportionnels pour la survie sans progression tend à ne pas être respectée. En effet les courbes log-log cumulatives des risques ne se croisent pas mais le risque change au cours du temps car les courbes commencent par être parallèles, se rapprochent dans un second temps et finissent par se séparer de nouveau. Néanmoins les résidus de Schoenfeld (cf. Figure 7) permettant de réaliser le test de Grambsch and Therneau ne montrent pas des courbes planes et ne rejettent pas l'absence de la proportionnalité des risques, le résultat n'étant pas statistiquement significatif ($p > 0,05$).

Figure 7 : Fonction cumulative du risque et log-log-cumulative de la survie sans progression de l'essai KN-590

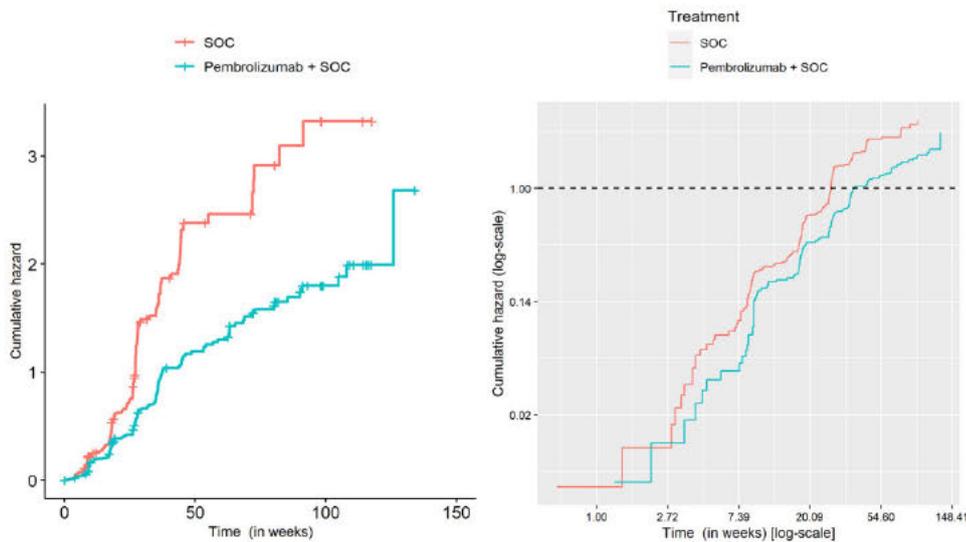
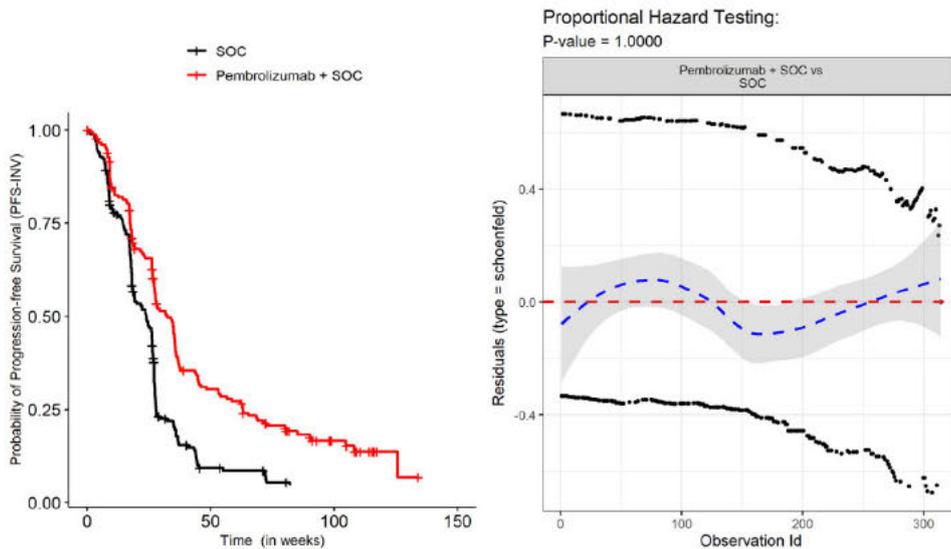


Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de l'essai KN-590 et test de Grambsch & Therneau sur les résidus de Schoenfeld

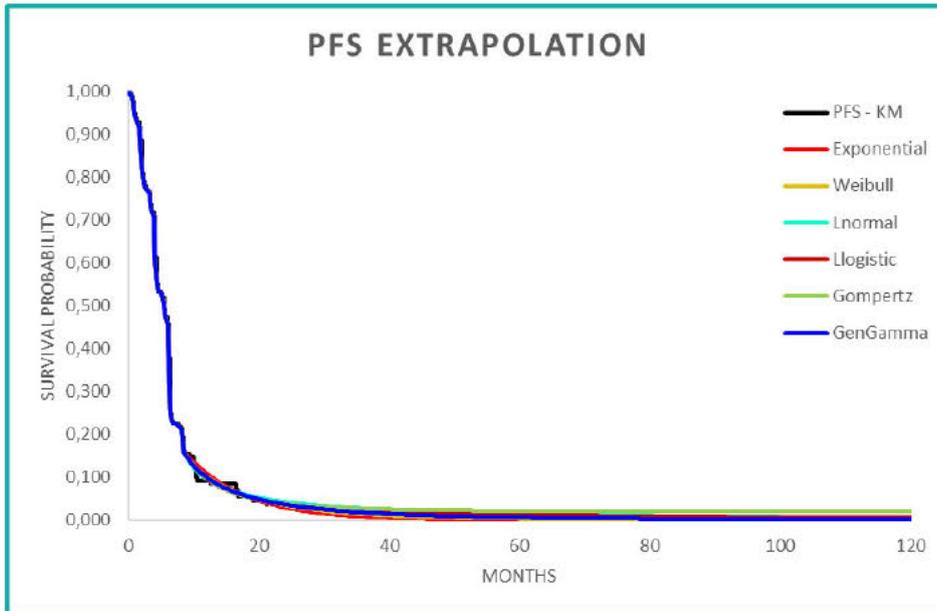


Pour la chimiothérapie seule :

Tableau 11 : Critères AIC et BIC pour la survie sans progression : bras chimiothérapies (seuil semaine 37)

Fonctions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	170,58 (1)	171,88 (1)
Weibull	171,46 (4)	174,05 (4)
Log-Normale	172,32 (5)	174,91 (5)
Log-Logistique	170,79 (2)	173,38 (2)
Gompertz	170,84 (3)	173,44 (3)
Gamma généralisée	173,16 (6)	177,04 (6)

Figure 9 : Inspection visuelle des extrapolations paramétriques au seuil de 37 semaine pour la SSP de la chimiothérapie

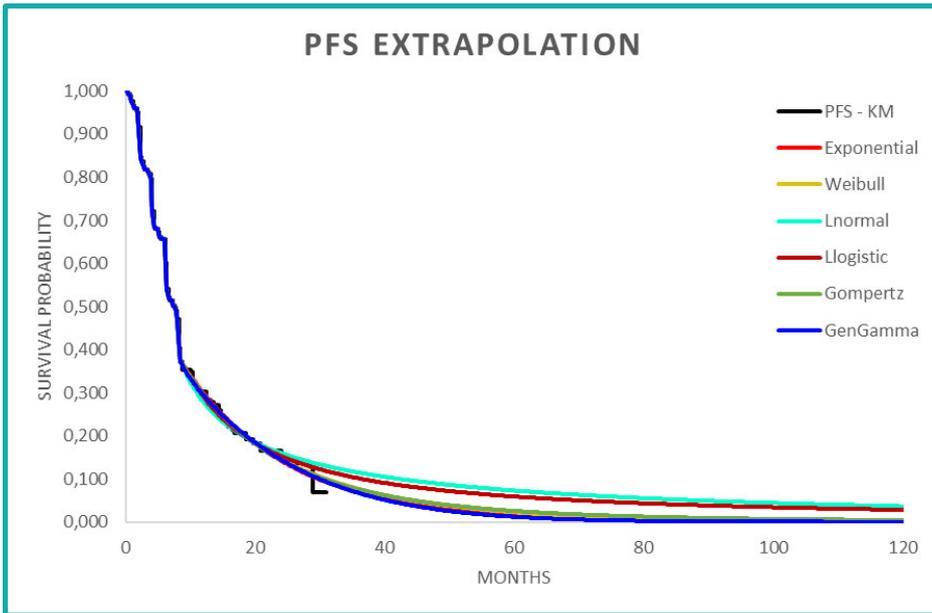


Pour pembrolizumab + chimiothérapie :

Tableau 12 : Critères AIC et BIC pour la survie sans progression : bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie (seuil semaine 37)

Fonctions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	358,95 (1)	361,04 (1)
Weibull	360,59 (2)	364,78 (2)
Log-Normale	365,38 (6)	369,57 (6)
Log-Logistique	361,87 (4)	366,06 (4)
Gompertz	360,88 (3)	365,06 (3)
Gamma généralisée	362,41 (5)	368,69 (5)

Figure 10 : Inspection visuelle des extrapolations paramétriques au seuil de 37 semaines pour la SSP de pembrolizumab en association à la chimiothérapie



4.1.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Pour les patients traités par pembrolizumab en association au 5FU-cisplatine et ceux traités par l'association 5-FU + cisplatine, la prise en compte des événements indésirables (EI) dans le modèle est basée sur la sévérité (grade 3+) et la fréquence relative des événements reportés dans l'essai Key-note-590 pour pembrolizumab + chimiothérapie et pour le groupe chimiothérapie seule (supérieure ou égale à 5%).

Au total, 17 EI ont été sélectionnés (cf. Figure 11).

Il est à noter que les fréquences totales d'EI de grade 3+ survenant à une fréquence supérieure ou égale à 5% (pour au moins un des comparateurs) considérées dans l'analyse de référence, sont de 190,3% pour pembrolizumab + chimiothérapie et de 178,2% pour la chimiothérapie seule.

Ces valeurs sont plus faibles que la somme des fréquences de tous les EI de grade 3-4 reportés dans l'essai, du fait de la présence d'événements indésirables de grade 3 et 4 ayant une fréquence inférieure à 5%. Les sommes des fréquences de l'ensemble des EIs sont effectivement de 318,9% pour pembrolizumab + chimiothérapie et de 316,1% pour la chimiothérapie seule.

Afin de refléter la fréquence totale des EI de grade 3+ reportés dans l'essai clinique, la fréquence des 17 EI sélectionnés a été repondérée en les multipliant par un coefficient de pondération de :

- $318,9\%/190,3\% = 1,67577509$ pour pembrolizumab + chimiothérapie,
- $316,1\%/178,2\% = 1,77384961$ pour la chimiothérapie seule.

Ainsi, pour chaque EI considérés dans le modèle, la fréquence a été multipliée aux coefficients de pondération ci-dessus pour intégration dans le modèle (Figure 11).

Figure 11 : repondération des EI de grade 3+ survenant à une fréquence $\geq 5\%$

	Raw		Adjusted (used in the model)	
	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatine	5-FU + cisplatine	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatine	5-FU + cisplatine
AE incidence rates cut-off	5,0%	5,0%		
Total				
Number of AEs	17	17		
Anaemia	20,5%	25,4%	34,4%	45,0%
Decreased appetite	4,9%	5,2%	8,2%	9,2%
Dysphagia	9,7%	4,7%	16,3%	8,3%
Fatigue	10,8%	7,3%	18,1%	12,9%
Hypokalaemia	8,6%	11,4%	14,5%	20,2%
Hyponaatraemia	18,9%	14,0%	31,7%	24,8%
Hypophosphataemia	2,2%	5,7%	3,6%	10,1%
Lymphocyte count decreased	4,3%	5,2%	7,2%	9,2%
Nausea	7,0%	6,2%	11,8%	11,0%
Neutropenia	20,5%	21,8%	34,4%	38,6%
Neutrophil count decreased	41,8%	30,8%	69,8%	54,2%
Platelet count decreased	2,2%	6,7%	3,6%	11,9%
Pneumonia	7,6%	10,9%	12,7%	19,3%
Stomatitis	6,5%	5,2%	10,9%	9,2%
Vomiting	10,3%	4,1%	17,2%	7,4%
Weight decreased	2,2%	6,2%	3,6%	11,0%
White blood cell count decreased	12,4%	7,8%	20,8%	13,8%
Sum	190,3%	178,2%	318,9%	316,1%

Pour le bras comparateur mixte incluant aussi les protocoles FOLFOX et FOLFIRI, dont la toxicité est spécifique, une revue de littérature ciblée a été réalisée afin de déterminer le profil de tolérance de ces deux protocoles. Les données de la littérature pour documenter le profil de tolérance de FOLFOX et FOLFIRI ont été préférées à celles issues de l'étude FREGAT, en raison du manque de précision nécessaire à la modélisation des EIs dans l'analyse menée au travers de la cohorte FREGAT.

Dans l'étude FREGAT, la classification des EI est différente de celle de l'essai KEYNOTE-590, en présentant des catégories d'EI moins précises que celles habituellement renseignées dans les essais

cliniques. En effet, les catégories d'EI présentées dans FREGAT sont les troubles reportés par organe atteint (cardiaque, rénal, respiratoire, système nerveux etc.). Le tableau ci-après permet d'illustrer la présentation des catégories d'EI reportés dans la cohorte FREGAT.

Figure 12 : Présentation des catégories d'EI reportés dans la cohorte FREGAT

Variables	Overall	FOLFOX	FOLFIRI	SFU CISPLATINE
1st line treated	N=336	N=201	N=17	N=28
At least one AE	28/336 (8.3)	17/201 (8.5)	1/17 (5.9)	3/28 (10.7)
Psychiatric disorders	1/336 (0.3)	0/201 (0.0)	0/17 (0.0)	1/28 (3.6)
Cardiac disorders	1/336 (0.3)	0/201 (0.0)	0/17 (0.0)	1/28 (3.6)
Renal and urinary disorders	1/336 (0.3)	0/201 (0.0)	0/17 (0.0)	0/28 (0.0)
Nervous system disorders	2/336 (0.6)	1/201 (0.5)	0/17 (0.0)	0/28 (0.0)
Gastrointestinal disorders	15/336 (4.5)	13/201 (6.5)	1/17 (5.9)	0/28 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	6/336 (1.8)	3/201 (1.5)	0/17 (0.0)	1/28 (3.6)
Hepatobiliary disorders	0/336 (0.0)	0/201 (0.0)	0/17 (0.0)	0/28 (0.0)
Respiratory disorders	2/336 (0.6)	2/201 (1.0)	0/17 (0.0)	0/28 (0.0)
Infections and infestations	1/336 (0.3)	0/201 (0.0)	0/17 (0.0)	0/28 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	3/336 (0.9)	3/201 (1.5)	0/17 (0.0)	0/28 (0.0)
General disorders and administration site conditions	3/336 (0.9)	0/201 (0.0)	0/17 (0.0)	0/28 (0.0)

Tolérance FOLFOX

Les données retenues pour FOLFOX sont issues de la littérature. L'étude de Cleary et al est une étude rapportant les résultats de l'essai clinique ZAMEGA, essai clinique de phase 2, évaluant la tolérance et l'efficacité d'un anti-VEGF (ziv-aflibercept) en association au FOLFOX versus FOLFOX chez des patients atteints d'un adénocarcinome œsogastrique métastatique. L'étude de Yoon et al. est une étude rapportant les résultats d'un essai clinique de phase 2, évaluant la tolérance et l'efficacité d'un anti-VEGF (ramucirumab) en association au FOLFOX versus FOLFOX seul, chez des patients atteints d'un cancer avancé de l'œsophage, ou de la jonction gastroœsophagienne ou d'un adénocarcinome de l'estomac.

Dans les deux articles, les patients ont reçu 85mg/m² d'oxaliplatine, 400 mg/m² de leucovorine, un bolus de 400 mg/m² de 5-FU puis 2 400mg/m² de 5-FU toutes les deux semaines.

Une moyenne des deux résultats est retenue dans le modèle pour renseigner la tolérance du FOLFOX et elle est renseignée dans le tableau suivant.

Tableau 13 : Proportion de patients ayant eu des événements indésirables de FOLFOX, issues de la littérature

EI	Cleary et al	Yoon et al	Moyenne des 2 publications
Anémie	0%	0%	0%
Perte d'appétit	0%	0%	0%
Dysphagie	0%	0%	0%
Fatigue	5%	15,0%	10%
Hypokaliémie	0%	2,5%	1,25%
Hyponatrémie	0%	0%	0%
Hypophosphatémie	0%	0%	0%
Diminution des lymphocytes	0%	0%	0%
Nausée	5%	2,5%	3,75%
Neutropénie	19%	36,3%	27,7%

Diminution des neutrophiles	0%	0%	0%
Diminution des plaquettes	0%	0%	0%
Pneumonie	0%	0%	0%
Stomatite	0%	0%	0%
Vomissement	5%	0%	2,5%
Perte de poids	0%	1,3%	0,7%
Diminution des leucocytes	5%	0%	2,5%

Tolérance FOLFIRI

L'article de Guimbaud et al initialement retenu, a été écarté car les données de tolérance présentées renseignaient des catégories d'EI trop larges pour pouvoir être comparées aux EI de l'essai clinique et également pour pouvoir être valorisées. Ainsi, il est fait l'hypothèse que les protocoles de chimiothérapie FOLFOX et FOLFIRI ont la même tolérance.

Calcul des fréquences d'EI du Bras Mixte Chimiothérapie

Les données obtenues dans les publications renseignent la proportion de patients ayant eu des EIs. Ainsi, afin de prendre en compte les taux des EI, il a été fait l'hypothèse de retenir la même méthode de pondération que pour ceux de l'essai clinique afin de redresser les taux des EI des publications de FOLFOX. Ces taux d'événements indésirables sont présentés dans le Tableau 14.

L'estimation des taux d'incidence des EI des comparateurs externes (FOLFOX et FOLFIRI) repose sur les données de la littérature. Pour cela, les taux d'EI sont issus des études de Yoon 2016 et Cleary 2019. La moyenne a été calculée entre les 2 études afin de renseigner les taux d'EI de FOLFOX et FOLFIRI (Cf. tableau ci-dessous). Afin d'homogénéiser la méthode de calcul des EI, les taux moyens obtenus ont été pondérés avec :

- Le nombre total de patients du bras contrôle ayant eu un EI de grade 3+ dans KN-590 (n =163)
- Le nombre total d'EI de grade 3+ dans le bras contrôle de KN-590 (610)
- La fréquence totale des EI de grade 3+ dans le bras contrôle retenue dans le modèle (178,4%)
- La fréquence totale des EI de grade 3+ dans le bras contrôle de l'essai (316,1%)

On obtient donc :

$$\text{Taux EI (FOLFOX; FOLFIRI)} = \text{moyenne entre Yoon et Cleary} * \left(\frac{nb_{totEI_KN}}{nb_{totpatients_KN}} \right) * \left(\frac{Freq_{totEI_KN}}{Freq_{tot_EI_modele}} \right)$$

Enfin, les taux d'incidence des EI du bras mixte de chimiothérapie sont obtenues après pondération des taux d'EI de chaque protocole avec les parts de marché (11,2% pour 5-FU-cisplatine ; 81,5% pour FOLFOX, 7,3% pour FOLFIRI ; parts de marché calculé en ramenant le pourcentage à 100% après exclusion des autres traitements).

Les fréquences de survenue des EI sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Fréquences des événements indésirables retenues dans la modélisation

EI	pembrolizumab +5-FU+Cisplatine	5-FU+Cisplatine	Bras mixte de chimiothérapie
Anémie	34,4%	45,0%	5,0%
Perte d'appétit	8,2%	9,2%	1,0%

Dysphagie	16,3%	8,3%	0,9%
Fatigue	18,1%	12,9%	60,3%
Hypokaliémie	14,5%	20,2%	9,6%
Hyponatrémie	31,7%	24,8%	2,8%
Hypophosphatémie	3,6%	10,1%	1,1%
Diminution des lymphocytes	7,2%	9,2%	1,0%
Nausée	11,8%	11,0%	23,3%
Neutropénie	34,4%	38,6%	167,0%
Diminution des neutrophiles	69,8%	54,2%	6,0%
Diminution des plaquettes	3,6%	11,9%	1,3%
Pneumonie	12,7%	19,3%	2,2%
Stomatite	10,9%	9,2%	1,0%
Vomissement	17,2%	7,4%	15,5%
Perte de poids	3,6%	11,0%	4,9%
Diminution des leucocytes	20,8%	13,8%	16,3%
Source	Etude KEYNOTE-590		Littérature
Cause des EI	Toutes causes		Liés au traitement

Arrêts de traitement

Traitements de 1^{re} ligne (état de SSP)

La Figure 13 et la Figure 14 présentent les données de KM de la durée de traitement observée dans les bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie et 5-FU + cisplatine, respectivement.

Les patients sous pembrolizumab en association ou sous 5-FU+cisplatine arrêtent leur traitement s'ils progressent ou pour une toxicité trop importante. De plus, une durée maximale de 35 cycles de traitement pour pembrolizumab et le 5-FU est appliquée, et une durée maximale de traitement de 6 cycles (18 semaines) est appliquée au cisplatine.

Au cours de l'étude, aucun patient n'a arrêté le pembrolizumab après 35 cycles de traitement. Si sur la courbe de Kaplan-Meier, il apparaît une durée supérieure à 105 semaines, cela s'explique par une interruption temporaire chez un seul patient qui n'a pas reçu le traitement toutes les 3 semaines exactement, ce qui a entraîné un léger décalage. Toutefois, aucun patient n'a reçu plus de 35 cycles de traitement.

En l'absence de données sur FOLFOX et FOLFIRI, il est retenu de faire l'hypothèse d'équivalence de durée de traitement entre le 5-FU + cisplatine, FOLFOX et FOLFIRI, avec une durée maximale de 6 cycles (12 semaines) de traitement.

Figure 13 : Courbes des durées de traitement du bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie

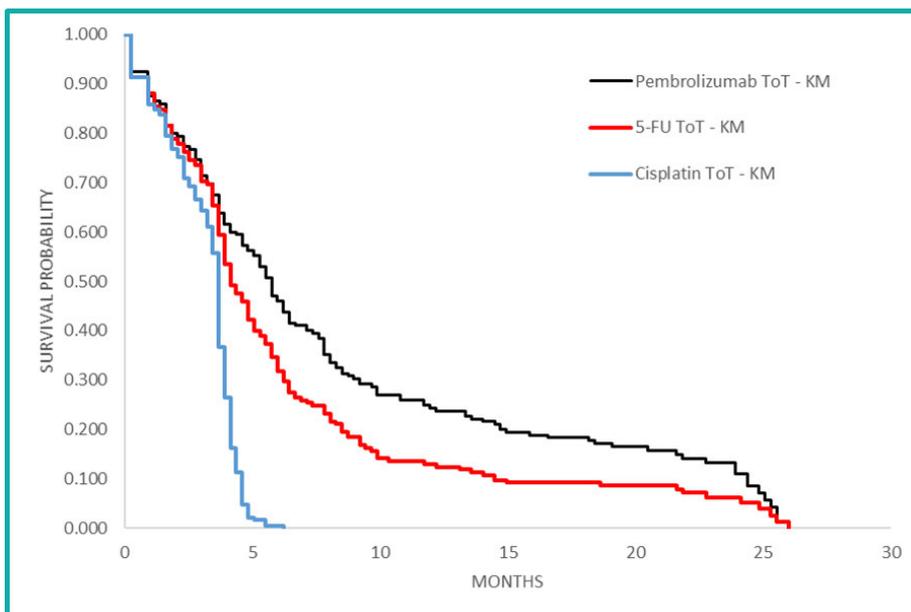
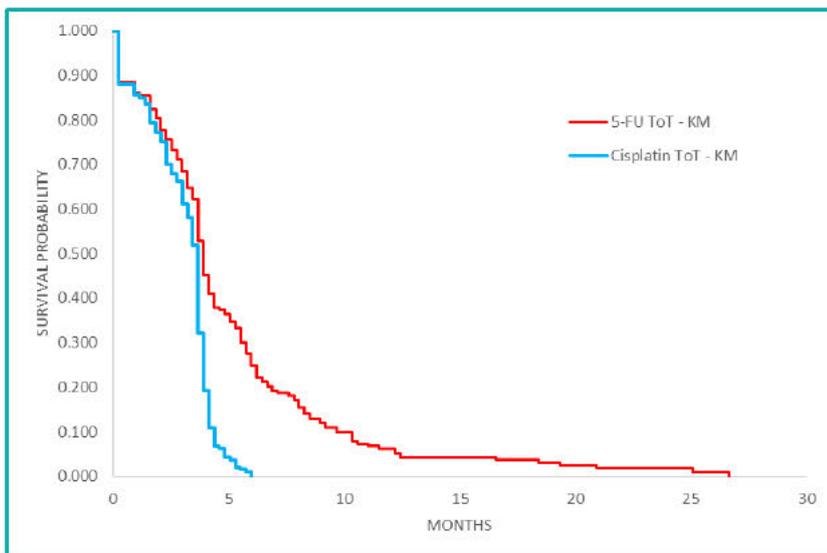


Figure 14 : Courbes des durées de traitement du bras chimiothérapie



4.1.2. Valorisation des coûts

Coût d'acquisition :

Tableau 15 : Coûts d'acquisition des différents traitements de 1ère et 2ème ligne de traitement inclus dans le modèle

Traitement	Dose par unité	Unité par boîte	Coût par boîte	Code UCD
pembrolizumab	25 mg/ml	100 mg	2 647,04 €	9419723
Nivolumab	10 mg/ml	100 mg	1033,82 €	9409452

Traitements post-progression :

Dans l'analyse d'efficacité soumise à la HAS, l'analyse de référence porte sur la distribution des traitements administrés en post progression telle qu'observée dans l'étude FREGAT.

Tableau 16 : Distribution des traitements post-progression de l'étude KEYNOTE-590 et de l'étude FREGAT

Traitements 2ème ligne	Etude KEYNOTE-590 Pembrolizumab + SoC N=185	Etude KEYNOTE-590 SoC N=193	Etude FREGAT N=141
Paclitaxel	28 (15,1%)	30 (15,5%)	15 (10,6%)
Docetaxel	9 (4,9%)	9 (4,9%)	4 (2,8%)
Paclitaxel + ramucirumab	4 (2,2%)	11 (5,7%)	2 (1,4%)
FOLFOX	1 (0,5%)	1 (0,5%)	39 (27,7%)
FOLFIRI	1 (0,5%)	1 (0,5%)	22 (15,6%)
CARBOTAXOL	5 (2,7%)	3 (1,6%)	9 (6,4%)
5FU + Cisplatine	8 (4,3%)	6 (3,1%)	9 (6,4%)
Pembrolizumab	0 (0,0%)	5 (2,6%)	0 (0,0%)

Le scénario de référence porte sur la distribution des traitements ci-dessus telle qu'observée dans l'étude FREGAT, ramenée à un total de 100%. Afin de tenir compte du fait qu'un patient recevant un traitement donné en 1ère ligne, ne pouvait recevoir ce même traitement en seconde ligne, les poids des traitements post-progression ont été modifiés en conséquence : pour un patient recevant FOLFIRI en 1ère ligne, la proportion de patients recevant FOLFIRI en 2nde ligne a été répartie sur les autres traitements de post-progression de manière proportionnelle au poids des autres traitements. La répartition des traitements post-progression du scénario de référence est donc la suivante :

Tableau 17. Distribution des traitements post-progression selon le traitement reçu en 1ère ligne

Traitements post-progression	Distribution des traitements post-progression selon le traitement reçu en 1ère ligne			
	pembrolizumab + 5-FU + cisplatine	5-FU + cisplatine	FOLFOX	FOLFIRI
Pas de traitement	54,05%	53,37%	53,37%	53,37%
5-FU + cisplatine	3,73%	3,78%	3,78%	3,78%
Carboplatine + paclitaxel	4,14%	4,20%	4,20%	4,20%
Paclitaxel	6,21%	6,30%	6,30%	6,30%
FOLFIRI	9,11%	9,24%	9,24%	9,24%
Vinorelbine	3,31%	3,36%	3,36%	3,36%
FOLFOX	19,45%	19,75%	19,75%	19,75%

Afin d'évaluer l'impact de ces différences de répartition des traitements post-progression, une analyse de sensibilité est menée. Pour cela les traitements post-progression de KEYNOTE-590 au seuil d'au moins 2% dans un des bras de l'essai ont été retenus.

Afin de tenir compte du fait qu'un patient recevant un traitement donné en 1ère ligne, ne pouvait recevoir ce même traitement en seconde ligne, les poids des traitements post-progression ont été modifiés en conséquence

Valorisation des coûts d'administration :

Tableau 18 : Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z

GHM		28Z07Z
PUBLIC	Nombre de séjours	2 107 664
	Coût GHM	1 170,85 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	699,18 €
	Coût GHM ajusté	471,67 €
PRIVE	Nombre de séjours	763 920
	Coût GHM	939,29 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	689,70 €
	Coût GHM ajusté	249,60 €
Coût total GHM actualisé pondéré		415,95 €

Par ailleurs, le 5-FU étant administré sur 5 jours dans le bras comparateur de l'essai clinique, la valorisation repose sur un autre GHM. En effet, le coût d'administration repose sur le GHM 17M061 « Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 1 » pour lequel une durée moyenne de séjour de 3,93 nuitées pour le public et de 4,05 nuitées pour le privé est observée. Ainsi le coût d'administration du 5-FU est de 2 237,27 €. Un coût de transport aller-retour de 121,43 € est ajouté.

Tableau 19 : Coût d'administration correspondant au GHM 17M061

GHM		17M061
PUBLIC	Nombre de séjours	24 229
	Coût GHM	2 686,86 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	391,94 €
	Coût GHM ajusté	2 294,92 €
PRIVE	Nombre de séjours	3 550
	Coût GHM	2 073,81 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	371,24 €
	Coût GHM ajusté	1 702,57 €
Coût total GHM actualisé pondéré		2 237,27 €

De plus, le 5-FU est administré sur 2 jours(29). Ainsi, la valorisation repose également sur un autre GHM. Il s'agit du GHM 17M06T « Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée » pour lequel une durée moyenne de séjour de 1,44 nuitées pour le public et de 1,45 pour le privé. Ainsi le coût d'administration du 5-FU est de 1 002,21 €. Un coût de transport aller-retour de 121,43 € est ajouté.

Tableau 20 : Coût d'administration correspondant au GHM 17M06T

GHM		17M06T
PUBLIC	Nombre de séjours	80 527
	Coût GHM	1 498,09 €

	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	476,72 €
	Coût GHM ajusté	1 021,38 €
PRIVE	Nombre de séjours	7 838
	Coût GHM	1 315,10 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	600,97 €
	Coût GHM ajusté	714,13 €
Coût total GHM actualisé pondéré		1 002,21 €

De plus, avant l'initiation d'un traitement par 5-FU, un test de dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). La valorisation de ce test repose sur l'acte 0500 « Dépistage d'un déficit en DPD » de la nomenclature des actes de biologie. Le prix de cet acte s'élève à 32,40 €.

Coûts liés au transport :

Il est considéré que chaque hospitalisation liée à la prise en charge d'un événement indésirable, à la progression de la maladie, ou à l'administration IV d'un traitement s'accompagne d'un transport sanitaire du patient.

Le rapport de la cour des comptes présente les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en 2017 et permet de déduire un coût moyen d'un trajet aller-retour en considérant tout type de transport sanitaire (ambulances, véhicules sanitaires légers et taxis) égal à 121,43 € actualisé en €2021 à partir de l'indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France métropolitaine - Nomenclature Coicop: 06.2.3.2 - Cures thermales, transport sanitaire et location de matériel thérapeutique de Décembre 2017 et de Novembre 2021.

Tableau 21. Coût de transport

Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017	Coût actualisé €2021	Coût aller-retour
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	60,66 €	121,43 €

Coûts de suivi de la pathologie :

Les ressources consommées regroupent l'ensemble des consultations et examens complémentaires sur lesquels repose le suivi des patients conformément aux recommandations françaises. Les recommandations françaises TNCD, indiquent que le suivi de la pathologie repose sur des consultations médicales et la réalisation d'examens complémentaires

Par ailleurs, un suivi selon les traitements reçus par les patients est précisé par les experts.

Au cours d'une revue de la littérature, une étude anglaise a permis de documenter les ressources consommées par les patients atteints d'un cancer métastatique de l'œsophage pendant les 12 derniers mois de leur suivi.

Tableau 22 : Ressources annuelles consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un cancer de l'œsophage métastatique (Agus et al. 2013)

Examens	Nombre moyen d'utilisation de la ressource par patient
Réunion d'équipe multidisciplinaire	2,025
Scanner – Tomodensitométrie	2,022
Endoscopie	1
Echographie endoscopique	0,2
Barium swallow	0,075
Echographie	0,75
Bronchoscopie	0,05
IRM	0,2
Scintigraphie pulmonaire V/P	0,1
Examen ORL	0,05

D'après un expert, la seule ressource variant selon le protocole de chimiothérapie reçu par le patient concerne le bilan hépatique.

Tableau 23 : Ressources annuelles consommées par les patients selon le protocole de chimiothérapie reçu

Examens (à préciser)	FOLFOX		FOLFIRI	
	Pourcentage de patient ayant recours à la ressource	Nombre moyen d'utilisation de la ressource par patient	Pourcentage de patient ayant recours à la ressource	Nombre moyen d'utilisation de la ressource par patient
Bilan biologique hépatique	30%	0,3	100%	1

Valorisation des consultations :

Tableau 24 : Valorisation du coût des consultations médicales

Spécialité	Honoraires (France métropolitaine, 2019)	Somme consultations, visites, actes (France métropolitaine)	Coût unitaire (€, 2019)	Coût unitaire actualisé (€, 2021)
Oncologue	40 257 952,98 €	1 100 441	36,58 €	37,58 €
ORL	396 585 313,90 €	6 679 765	59,37 €	60,98 €

Valorisation des actes de biologie :

Tableau 25 : Valorisation des examens de biologie

Examen	Code NABM	Intitulé	Cotation B	Tarif
ASAT/ALAT	0522	Transaminases (ALT et ASAT, TGP et TGO) (sang)	9	2,43 €

Valorisation des actes techniques :

Tableau 26 : Valorisation des actes techniques

Examen	Code CCAM	Intitulé	Tarif
Scanographie (CT scan)	ZZQK024	Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, sans injection de produit de contraste	75,81 €
Endoscopie	HEQE002	Endoscopie oeso-gastro-duodénale	96,00 €
Echographie endoscopique	HEQJ001	Echoendoscopie œsogastrique sans biopsie	160,76 €
Barium swallow	HEQH001	Radiographie de l'œsophage avec opacification par produit de contraste	53,20 €
Echographie	HZQM001	Echographie transcutanée du tube digestif et/ou du péritoine	56,70 €
Bronchoscopie	GEQE008	Bronchoscopie au tube rigide	112,48 €
IRM	ZBQN001	Remnographie [IRM] du thorax, sans injection intraveineuse de produit de contraste	69,00 €
Scintigraphie pulmonaire V/P	GFQL006	Scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion	357,29 €

Coûts liés à la prise en charge des EI :

Le modèle prend en compte les événements indésirables collectés dans l'étude KEYNOTE-590. Les EI retenus dans le modèle sont les EI toutes causes de grade 3+, qui sont survenus chez au moins 5% des patients dans l'un des bras de l'essai clinique. Les fréquences des 17 EI collectés ont été repondérées afin de correspondre à la totalité des EI de l'essai clinique.

Tableau 27 : Valorisation des EI liés au traitement

EI	CIM-10	Coût (sans transport)
Anémie	D649	2 622,86 €
Perte de poids	R634	3 859,51 €
Dysphagie	R13	759,75 €
Fatigue	R53+2	1 134,08 €
Hypokaliémie	E8760	3 144,61 €
Hyponatrémie	E8710	3 144,61 €
Hypophosphatémie	E833	3 199,74 €
Diminution des lymphocytes	D728	3 625,33 €
Nausée	R11	472,45 €
Neutropénie	D70	2 942,90 €
Diminution des neutrophiles	D70	2 942,90 €
Diminution des plaquettes	D695	3 870,08 €
Pneumonie	J189	3 455,00 €
Stomatite	K121	1 211,67 €
Vomissement	R11	472,45 €
Perte d'appétit	R630	3 859,51 €
Diminution des leucocytes	D278	2 942,90 €

Une étude rétrospective observationnelle a été menée par MSD sur le PMSI afin d'identifier, sur la période 2015-2016, les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé, résécable ou métastatique, et d'estimer les ressources consommées à l'hôpital ainsi que les coûts de prise en charge chez les patients éligibles à une 1ère ligne de traitement. Dans cette étude, 9 799 patients étaient éligibles à un nouveau traitement et 4 032 patients ont eu au moins une chimiothérapie.

Les coûts issus de l'étude PMSI sont également utilisés pour la valorisation des EI dans une analyse de sensibilité. Ces coûts ont été actualisés en €2021. Pour les EI retenus dans l'étude KEYNOTE-590 n'ayant pas été collectés dans l'étude PMSI, la valorisation à partir des GHM a été retenue.

Les coûts des EI issus de l'étude PMSI sont présentés dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Valorisation des événements indésirables (EI) à partir de l'étude PMSI

EI	CIM-10	Tarif (sans transport)
Anémie	D649	1 101,23 €
Perte de poids	R634	3 541,41 €
Dysphagie	R13	759,75 €
Fatigue	R53+2	1 702,43 €
Hypokaliémie	E8760	3 144,61 €
Hyponatrémie	E8710	3 144,61 €
Hypophosphatémie	E833	3 199,74 €
Diminution des lymphocytes	D728	3 625,33 €
Nausée	R11	1 379,17 €
Neutropénie	D70	3 792,13 €
Diminution des neutrophiles	D70	3 792,13 €
Diminution des plaquettes	D696	1 824,59 €
Pneumonie	J189	3 455,00 €
Stomatite	K121	1 211,67 €
Vomissement	R11	472,45 €
Perte d'appétit	R630	3 541,41 €
Diminution des leucocytes	D278	3 625,33 €

Coûts liés à la fin de vie

Tableau 29. Calcul des coûts liés à la fin de vie

	Code GHM	Séjours	ENCC 2018	Coût total incluant le transport (aller) actualisé 2021
2020	23Z02	95 699		7 195,29 €
Public	23Z02Z	67 384	7 579,28 €	
	23Z02T	5 883	631,32 €	
Privé	23Z02Z	21 392	6 648,52 €	
	23Z02T	1 040	663,51 €	

4.1.3. Validation externe

Figure 15 : Comparaison des données de survie sans progression de KN-590 et de l'étude FREGAT

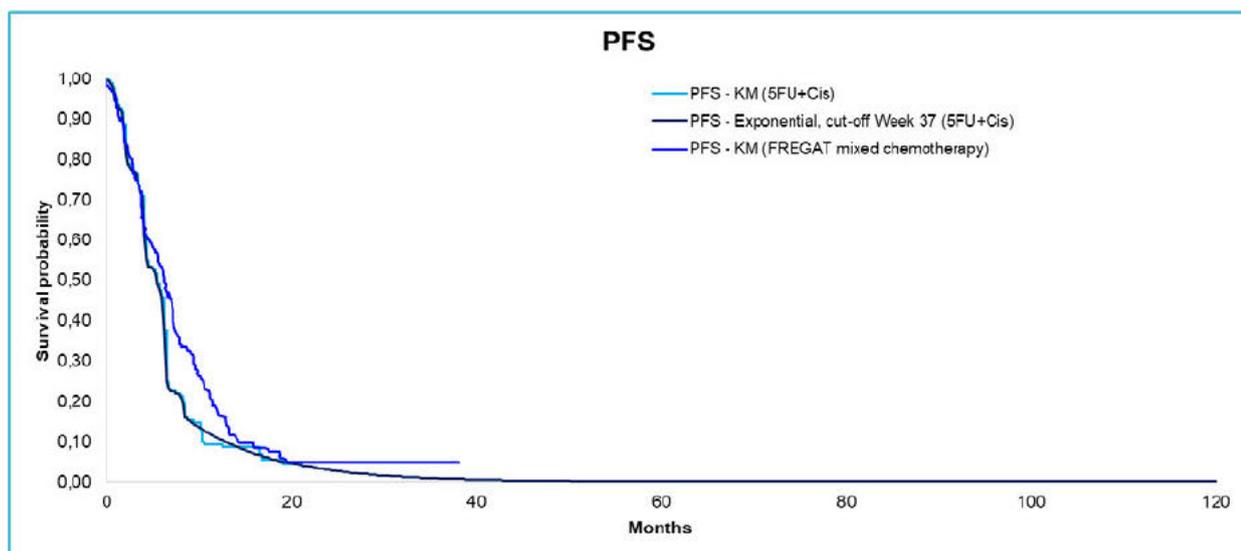


Tableau 30 : Taux de SSP à 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois issus de l'analyse menée au travers de la cohorte FREGAT et de la modélisation du bras comparateur de l'essai KEYNOTE-590

Survie globale S(t)	Données FREGAT	Modélisation du bras comparateur de l'essai KEYNOTE-590
6 mois	53,6%	45,9%
12 mois	18,3%	11,0%
24 mois	4,9%	3,0%
36 mois	4,9%	0,1%

Figure 16 : Validation externe de la SG – KN-590 (lognormale) vs FREGAT

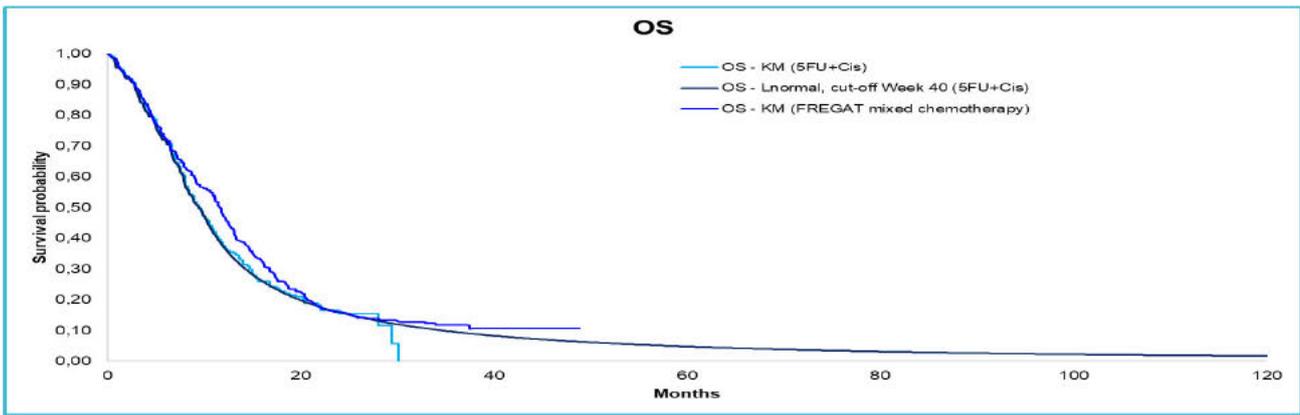


Tableau 31 : Taux de SG à 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois issus de l'analyse menée au travers de la cohorte FREGAT et de la modélisation du bras comparateur de l'essai KEYNOTE-590

Survie globale S(t)	Données FREGAT	Modélisation du bras comparateur de l'essai KEYNOTE-590
6 mois	72,9%	72,1%
12 mois	47,8%	37,6%
24 mois	15,9%	15,9%
36 mois	11,7%	9,5%

Tableau 32 : Comparaison des taux de survie à 5 ans du bras modélisé et des données de la littérature

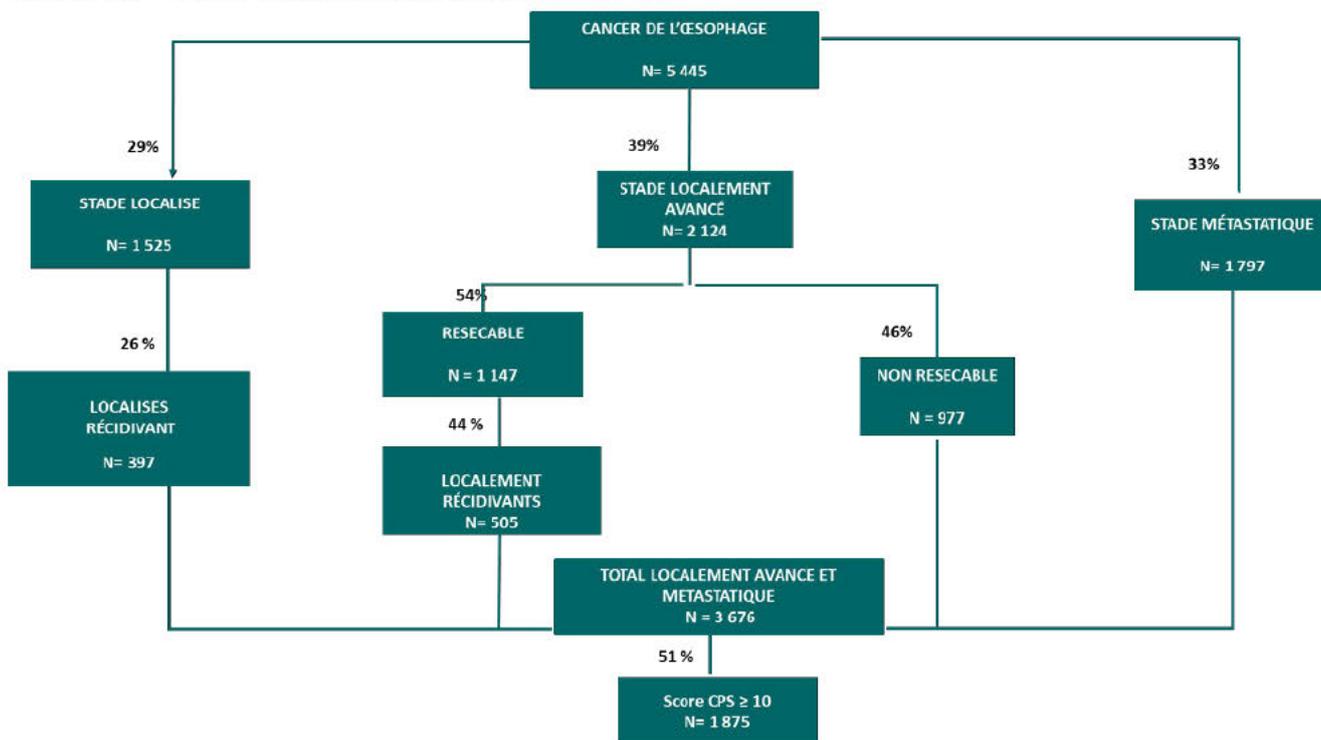
	Modèle	Adenis et al. 2019	Moehler et al. 2020	Anghel et al. 2018*	Cancer Treatment Centers of America.2015	SEER. 2015	Wu et al. 2017**	Gavin et al. 2012	Tanaka et al. 2010	Lorenzen et al. 2009
Survie sans progression										
6 mois	47,5%	≈30%	≈50%	-	-	-	-	-	-	≈30%
1 an	11,0%	≈10%	≈10%	-	-	-	-	-	-	≈10%
2 ans	3%	-	≈0%	-	-	-	-	-	-	-
Survie globale										
6 mois	72,1%	≈70%	≈70%	-	64%	47%	≈40-70%	-	-	≈50%
1 an	37,6%	≈40%	≈45%	45,45%-50%	38%	26%	≈20-40%	-	23.7%	≈30%
2 ans	15,9%	-	-	13.63%-18.2%	13%	11%	≈5-20%	-	11.2%	18%
3 ans	9,5%	-	-	-	8%	6%	≈2-15%	-	-	-
5 ans	5,2%	-	-	-	4%	4%	≈5%	3,8%	<5% par lecture graphique	-
10 ans	1,7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≈ lecture graphique										
* fourchette en raison d'une stratification de la présentation des résultats selon le stade (en premier métastatique, en second localement avancé), plus pertinente pour la discussion que les résultats dans la population ITT en raison de la répartition différente de l'échantillon par rapport à l'essai KEYNOTE-590 : 16,6% vs. 92,7% dans l'essai KN-590 au stade métastatique ; 83,3% dans l'essai KN-590 vs. 7,3% au stade localement avancé non résectable.										
** fourchette en raison d'une stratification des résultats selon la localisation des métastases.										

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

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

Population d'analyse et population cible

Figure 17: Algorithme de calcul de la population cible de pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS>10 (Estimation de la population cible en année 1) – Source : Rapport de l'industriel : Juillet 2021



5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 33 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SCENARIO SANS PEMBROLIZUMAB EN ASSOCIATION				
5-FU + cisplatine				
Acquisition				
Administration				
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	368 656 €	556 848 €	579 018 €	1 504 522 €
Suivi de la maladie	75 724 €	131 448 €	154 590 €	361 762 €

Test PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
Evénements indésirables				
Décès	448 747 €	1 021 208 €	1 150 104€	2 660 059 €
TOTAL				
FOLFOX				
Acquisition				
Administration				
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	2 612 650 €	3 946 354 €	4 103 477 €	10 662 481 €
Suivi de la maladie	536 656 €	931 567 €	1 095 569 €	2 563 792 €
Test PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
Evénements indésirables				
Décès	3 463 729 €	7 237 256 €	8 150 740€	18 851 724 €
TOTAL				
FOLFIRI				
Acquisition				
Administration				
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	224 399 €	338 951 €	352 446 €	915 796 €
Suivi de la maladie	46 093 €	80 012 €	94 098 €	220 203 €
Test PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
Evénements indésirables				
Décès	297 498 €	621 605 €	700 064 €	1 619 167 €
TOTAL				
SCENARIO AVEC PEMBROLIZUMAB EN ASSOCIATION				
Pembrolizumab en association à la chimiothérapie				
Acquisition				
Administration				
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	1 873 035 €	3 480 585 €	4 060 221 €	9 413 841 €
Suivi de la maladie	578 335 €	1 196 357 €	1 584 952 €	3 359 643 €
Test PD-L1	83 959 €	94 454 €	94 454 €	272 867 €
Evénements indésirables				
Décès	2 356 215 €	5 937 867 €	7 410 110 €	15 704 192 €

TOTAL				
5-FU + cisplatine				
Acquisition				
Administration				
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	73 731 €	74 504 €	60 119 €	208 354 €
Suivi de la maladie	15 145 €	18 717 €	17 773 €	51 635 €
Test PD-L1	2 414 €	1 207 €	1 207 €	4 828 €
Evénements indésirables				
Décès	97 749 €	155 367 €	127 900 €	381 016 €
TOTAL				
FOLFOX				
Acquisition				
Administration				
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	522 530 €	528 006 €	426 060 €	1 476 596 €
Suivi de la maladie	107 331 €	132 648 €	125 957 €	365 936 €
Test PD-L1	17 107 €	8 553 €	8 553 €	34 213 €
Evénements indésirables				
Décès	692 746 €	1 101 078 €	906 422 €	2 700 246 €
TOTAL				
FOLFIRI				
Acquisition				
Administration				
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	44 880 €	45 350 €	36 594 €	126 824 €
Suivi de la maladie	9 219 €	11 393 €	10 818 €	31 430 €
Test PD-L1	1 469 €	735 €	735 €	2 939 €
Evénements indésirables				
Décès	59 500 €	94 571 €	77 852 €	231 923 €
TOTAL				

Tableau 34 : Coûts totaux par poste de coûts associés à chaque scénario

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SCENARIO SANS PEMBROLIZUMAB EN ASSOCIATION				
Acquisition	[REDACTED]			
Administration	[REDACTED]			
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	3 205 706 €	4 842 153 €	5 034 941 €	13 082 799€
Suivi de la maladie	658 473 €	1 143 027 €	1 344 257 €	3 145 757 €
Test PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
Evénements indésirables	[REDACTED]			
Décès	4 249 974 €	8 880 068 €	10 000 908 €	23 130 950€
TOTAL	[REDACTED]			
SCENARIO AVEC PEMBROLIZUMAB EN ASSOCIATION				
Acquisition	[REDACTED]			
Administration	[REDACTED]			
Acquisition Traitements post-progression	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration Traitements post-progression	2 514 176 €	4 128 445 €	4 582 994 €	11 225 615 €
Suivi de la maladie	710 029 €	1 359 115 €	1 739 500 €	3 808 645 €
Test PD-L1	104 949 €	104 949 €	104 949 €	314 846 €
Evénements indésirables	[REDACTED]			
Décès	3 206 210 €	7 288 883 €	8 522 285 €	19 017 378 €
TOTAL	[REDACTED]			

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

Tableau 35 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (15 paramètres ayant le plus d'influence)

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence = [REDACTED]					
Population simulée					
Population cible	1 875	1 688	2 063	-10,0%	10,0%
Coûts d'administration					
Coûts d'administration de pembrolizumab	[REDACTED]			-0,5%	0,5%
Coûts d'administration de 5-FU (5 jours)	[REDACTED]			-2,3%	+2,3%

Coûts d'administration de 5-FU (2 jours)				0,2%	-0,2%
Coûts des EI					
Neutropénie	2 842,26 €	2 558,03 €	3 126,49 €	0,6%	-0,6%
Diminution des neutrophiles	2 842,26 €	2 558,03 €	3 126,49 €	-0,3%	0,3%
Hyponatrémie	2 537,07 €	2 283,36 €	2 790,78 €	-0,1%	0,1%
Anémie	2 297,61 €	2 067,85 €	2 527,37 €	-0,1%	0,1%
Fatigue	1 096,25 €	986,63 €	1 205,88 €	0,1%	-0,1%
Pneumonie	3 053,45 €	2 748,08 €	3 358,76 €	0,0%	0,0%
Perte d'appétit	3 654,30 €	3 288,87 €	4 019,73 €	0,0%	0,0%
Diminution des lymphocytes	2 842,26 €	2 558,03 €	3 126,49 €	0,0%	0,0%
Diminution des leucocytes	2 842,26 €	2 558,03 €	3 126,49 €	0,0%	0,0%
Hypokaliémie	2 537,07 €	2 283,36 €	2 790,78 €	0,0%	0,0%
Dysphagie	744,27 €	669,84 €	818,70 €	0,0%	0,0%

Tableau 36 : Résultats des analyses de scénario sur l'inclusion des EI et sur la population cible

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = [REDACTED]				
Durée maximale de traitement pour Pembrolizumab et 5-FU	Durée maximale jusqu'à 35 cycles	Aucune durée maximale	[REDACTED]	+0,40%
Traitements post-progression	Données FREGAT	Avis d'experts (prise en compte de nivolumab en 2ème ligne)	[REDACTED]	-13,7%
Traitements post-progression		Absence de prise en compte	[REDACTED]	+0,56%
Proportion de patients ayant un traitement post-progression	Données KEYNOTE-590	100% des patients	[REDACTED]	-0,55%
Evènements indésirables (EI)	Prise en compte	Sans EI	[REDACTED]	-0,29%
Valorisation des coûts des EI	Valorisation basée sur les tarifs de l'Assurance Maladie	Données PMSI, complétées avec valorisation AM pour EI manquants	[REDACTED]	-1,85%
Test PD-L1	Prise en compte du test PD-L1	Non prise en compte du test PD-L1	[REDACTED]	-0,10%
Population cible	1 875	+10%	[REDACTED]	+10,00%
		-10%	[REDACTED]	-10,00%
Intensité de dose	Issue de l'étude clinique KN-590	100% pour tous les traitements	[REDACTED]	+5,18%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	68
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	69

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 23/07/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience (version 23/07/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 23/07/2021)
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience (version actualisée du 05/01/2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 05/01/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 05/01/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Analyse médico-économique de Keytruda (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et fluoropyrimidine dans le traitement de 1ère ligne du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.

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'efficacité ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique 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'efficacité

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

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

1. **Merci de fournir le compte-rendu du comité scientifique afin d'avoir tous les éléments pour instruire le dossier.**
2. **Si votre chiffre d'affaires de la 2ème année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication est modifié par rapport à celui communiqué dans le présent dossier, merci de l'actualiser.**

Objectif

3. **L'objectif présenté est d'estimer l'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et fluoropyrimidine dans le traitement de 1re ligne du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10. Dans la partie 1.1, il est précisé qu'il existe trois types d'adénocarcinomes de la JGO selon la classification de Siewert. Le tableau 16 du rapport technique de l'efficacité montre que seul des patients atteints d'adénocarcinome de la JGO de type 1 sont inclus dans l'essai KEYNOTE-**

590. Ainsi, la population simulée ne semble pas correspondre à la population demandée au remboursement. Dans ce contexte, merci de reformuler l'objectif et préciser à quelle part de la population de l'indication de l'AMM correspond la population simulée.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

Population d'analyse

4. Afin de discuter de l'efficacité relative du pembrolizumab en association aux chimiothérapies au sein des différents sous-groupes merci de présenter les forrest plot pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ainsi qu'une analyse critique de l'efficacité au sein de ces sous-groupes (âge, origine des patients, localisation, histologie, comorbidités...) et de mener différentes analyses en sous-groupes si pertinentes.
5. L'analyse présentée en référence est conduite chez des patients français. Dans ce contexte merci de présenter la proportion des patients français inclus dans l'essai KEYNOTE-590. De plus, afin de discuter de la représentativité de ces patients merci de comparer dans un tableau, les caractéristiques des patients français inclus dans la cohorte FREGAT et les patients français et/ou européens inclus dans l'essai Keynote-590 (âge, sexe, PDL1 avec CPS \geq 10%, localisation, histologie, proportion HER2+...).
6. Dans la mesure où le marqueur PD-L1 CPS \geq 10 ne fait pas parti des facteurs de stratification de la randomisation merci de présenter et de comparer au sein d'un tableau les caractéristiques cliniques des patients des deux bras de cette sous-population, afin de s'assurer que les deux groupes soient équilibrés en termes de facteurs pronostics.

Comparateurs

7. Une partie de l'indication évaluée dans le présent dossier se recoupe avec une partie de 2 futures indications de Nivolumab (étude CheckMate-648 et 649). Afin de préciser ce point, merci de présenter visuellement le chevauchement maximal des trois indications.
8. Il est précisé que les patients ECOG 3 et 4 ne sont pas éligibles à une prise en charge par chimiothérapie. Ces patients sont traités par les soins palliatifs. Dans la mesure où l'indication demandée au remboursement n'exclut pas les patients ECOG 3 et 4, les soins palliatifs semblent donc être un comparateur pertinent dans une sous-population de l'indication. Il est attendu une discussion venant justifier l'absence de prise en compte de ce comparateur ainsi que son impact sur le résultat.

CHOIX DE MODELISATION

Intégration des données d'efficacité

9. Le modèle présente une durée moyenne de traitement inférieure (8,47 mois) à la SSP (11,88 mois). Ainsi il semblerait que les patients ne soient pas traités pendant 3 mois. Merci de discuter de la plausibilité clinique en vie réelle de cette hypothèse et de son impact sur le résultat.

Intégration des données de tolérance

10. Merci de présenter la méthode de sélection et de pondération des événements indésirables (EI) observés dans l'essai et intégrés dans le modèle. De plus, merci de présenter la proportion d'EI intégrés dans le modèle par rapport à l'ensemble des EI observés dans l'essai. Enfin, il est attendu une discussion sur la pertinence de cette approche de pondération, comparativement à l'utilisation d'un seuil abaissé à 1%.

11. Confirmez-vous que le modèle ne prend pas en compte l'occurrence des EI, c'est-à-dire la possibilité d'expérimenter plusieurs fois le même EI chez un même patient ? Si oui, une discussion est attendue sur le profil de tolérance des patients traités en termes d'occurrence des EI dans le temps.
12. Veuillez décrire la méthode de calcul des fréquences des EI retenues dans la modélisation pour le bras mix chimiothérapie (Tableau 26), et notamment apporter des précisions sur l'intérêt d'une pondération des EI observés dans la littérature pour, comme indiqué dans le rapport, « redresser les taux des EI » ? Cette approche semble être en défaveur du bras comparateur, et devra être justifiée.
13. Merci de justifier, l'utilisation des données de la littérature pour informer le profil de tolérance de FOLFOX et FOLFIRI, au lieu de données issues de l'étude FREGAT.

Hypothèses et extrapolations

14. **En accord avec le guide méthodologique, il est attendu que l'approche pour modéliser les courbes de SSP et SG soit clairement explicitée en présentant notamment le test de la proportionnalité des risques afin de justifier la modélisation de l'effet traitement.**
L'absence de présentation de cette hypothèse devrait conduire à une réserve majeure d'emblée, surtout dans le cadre d'un nième dépôt de la spécialité pembrolizumab. Ce type de manquement méthodologique majeur conduira les prochaines fois à une réserve majeure d'emblée, sans échange technique en amont.
15. **Le choix des distributions paramétriques pour la SG repose sur une sélection à partir des scores AIC/BIC, dans un contexte où les scores AIC/BIC sont très proches, il est attendu que le choix de la fonction paramétrique en analyse de référence soit également justifié par rapport à la plausibilité clinique de l'extrapolation. Une discussion de l'impact sur le résultat des différentes analyses de sensibilité testant l'ensemble des fonctions paramétriques est attendue, dans la mesure où la distribution choisie ne semble pas être conservatrice. Enfin, il est rappelé que sans argument clinique probant un choix conservateur doit être réalisé en analyse de référence. Il est à noter que la modification de la fonction d'extrapolation en analyse de référence, pourrait éventuellement entraîner la nécessité de modifier l'horizon temporel. Ce point sera à discuter en fonction des résultats obtenus à long terme.**
16. Concernant le modèle en « morceaux », pouvez-vous apporter un rationnel clinique sur l'origine de la rupture de tendance à 40 semaines pour la SG justifiant cette approche ? 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 une extrapolation dès t0 de la SG avec la fonction log-logistique est plus conservatrice (scénario 5b : RDCR +38,46%). Il est attendu une analyse critique de ce résultat.
17. **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. Dans ce contexte, merci 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.**

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Sources de données

18. La désutilité associée aux EI est issue de l'essai KEYNOTE-590. 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. Une analyse de sensibilité utilisant des données de la littérature est attendue afin de documenter l'impact de ce choix méthodologique sur le résultat.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

19. Dans le cadre d'un dépôt en juillet 2021, il est attendu que les coûts soient convertis dans l'année en cours soit 2021 et non 2020. Pouvez-vous appliquer une inflation des coûts à l'année 2021 ou justifier que le changement n'a pas d'impact attendu ? De plus en accord avec le guide HAS, veuillez appliquer l'Indice annuel des prix à la consommation des biens et services de santé (et non le 06 : Santé), disponibles sur le site de l'INSEE ou de justifier que le changement de source n'a pas d'impact attendu.
20. 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 EI 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.
21. **Conformément au protocole de l'étude KEYNOTE-590 les patients pouvaient recevoir un maximum de 35 cycles, cependant 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 patients ayant arrêté le pembrolizumab après 35 cycles est à présenter et discuter, notamment au regard de la pratique attendue en vie réelle. Au regard des éléments de réponses apportés, l'analyse de référence peut être modifiée.**
22. Merci de comparer la distribution des traitements administrés en post-progression dans l'essai à celle de l'étude FREGAT et de discuter de leur représentativité. De plus, les données de SG étant estimée à partir de l'essai, une analyse présentant une cohérence entre les données d'efficacité et de coût est à privilégier, a minima une analyse de sensibilité est attendue.

VALIDATION

23. La validation externe présentée, montre une sous-estimation de la SG et de la SSP du bras comparateur simulée par le modèle par rapport à ce qui est réellement observé dans l'étude FREGAT. La discussion concernant les résultats de la validation externe est très insuffisante. Une sous-estimation du bras comparateur peut augmenter l'effet traitement par rapport à ce qui est observé en pratique clinique courante et ainsi ce choix n'est pas conservateur. De plus, au regard des différences observées dans les figures 20 et 21 du rapport technique, la transposabilité du bras comparateur avec la prise en charge en vie réelle ne semble pas être assurée. Ainsi, une discussion étayée concernant l'origine de cette différence est attendue étant donné l'impact potentiellement important sur le résultat.

24. De plus, dans la mesure où les données issues de l'étude FREGAT ne permettent pas d'assurer la validité externe du modèle, merci de comparer (sous forme de tableau) et de discuter les sorties du modèle avec d'autres études issues de la littérature.

ANALYSES DE SENSIBILITE

25. En plus des analyses de sensibilité déjà présentées, les analyses listées dans le Tableau ci-dessous sont attendues (liste non exhaustive, l'ajout d'un scénario, si jugé pertinent par l'industriel n'est pas à exclure) :

Tableau 37: Analyses demandées

Paramètre	Scénario	Type d'analyse
Sous-groupes	En fonction de la réponse à la question 2 différentes analyses de sensibilité sur les sous-groupes peuvent être à réaliser.	Sensibilité
Durée de traitement	Intégration d'une durée de traitement équivalente à la survie sans progression.	Sensibilité
Extrapolation de la SG en « morceaux »	Analyse de sensibilité testant l'ensemble des distributions paramétriques.	Sensibilité
Effet traitement	Intégration d'une diminution de l'effet traitement du pembrolizumab au cours du temps	Référence
Désutilités	Analyse de sensibilité utilisant des données de désutilité issues de la littérature	Sensibilité
Coût de transport	Valorisation à partir du rapport de la cour des comptes	Référence
Durée maximale de traitement	En fonction de la réponse à la question 18, l'analyse de référence peut être modifiée afin de ne pas tenir compte d'une durée maximale de traitement.	Référence
Données post-progression	Valorisation des traitements post-progression à partir de l'essai KEYNOTE-590	Sensibilité

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.

26. L'analyse de sensibilité testant l'impact de l'intégration du bras comparateur de l'étude Keynote-590, montre une diminution du RDCR de 11% majoritairement liée à une diminution des coûts d'acquisition et d'administration des traitements. Merci de discuter l'origine de cette différence.
27. L'analyse de sensibilité déterministe est à modifier. Il est attendu :
- L'intégration de l'ensemble des paramètres (taux des événements indésirables, intégration des durées de traitement...);
 - L'exclusion des paramètres d'efficacité ou la variation simultanée des 2 paramètres des fonctions paramétriques. En effet, les paramètres d'une même fonction étant liés entre eux une variation indépendante de ces paramètres n'a pas de sens.

Analyse d'impact budgétaire

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

28. Confirmez-vous que dans l'AIB, la durée de traitement a été modélisée à partir des courbes de Kaplan-meier (Time on Treatment [ToT]), sans prise en compte d'une durée

maximale. Si c'est le cas, comment expliquez-vous qu'une approche différente a été adoptée dans l'analyse d'efficience ?

29. Il semble que l'AIB intègre des coûts issus d'une étude PMSI, merci de présenter de façon détaillée cette étude, de nous communiquer le rapport ainsi que de justifier son utilisation. De plus, le scénario 7b du modèle CE, présente la valorisation des EI à partir d'une étude PMSI, merci de clarifier si la même étude a été utilisée dans le modèle de l'efficience.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Forest plot de l'effet traitement sur la survie sans progression (haut) et la globale (bas) de KN-590, dans la population CPS ≥ 10 : Source : CSR page 570 , figure 14-2-7.....	35
Figure 2: Structure du modèle de cohorte de survie partitionnée à 3 états de santé (rapport industriel – juillet 2021)	38
Figure 3 : Fonction cumulative du risque et log-log-cumulative de la survie globale de l'essai KN-590	39
Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de l'essai KN-590 et test de Grambsch & Therneau sur les résidus de Schoenfeld.....	39
Figure 5 : Test statistique de Chow de la survie globale	40
Figure 6 Inspection visuelle des extrapolations paramétriques au seuil de 40 semaine pour la SG de la chimiothérapie (à gauche l'ensemble des distributions ; à droite les distributions d'intérêts)	40
Figure 7 : Fonction cumulative du risque et log-log-cumulative de la survie sans progression de l'essai KN-590	42
Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de l'essai KN-590 et test de Grambsch & Therneau sur les résidus de Schoenfeld	42
Figure 9 : Inspection visuelle des extrapolations paramétriques au seuil de 37 semaine pour la SSP de la chimiothérapie.....	43
Figure 10 : Inspection visuelle des extrapolations paramétriques au seuil de 37 semaines pour la SSP de pembrolizumab en association à la chimiothérapie	44
Figure 11 : repondération des EI de grade 3+ survenant à une fréquence $\geq 5\%$	45
Figure 12 : Présentation des catégories d'EI reportés dans la cohorte FREGAT	46
Figure 13 : Courbes des durées de traitement du bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie	49
Figure 14 : Courbes des durées de traitement du bras chimiothérapie	50
Figure 15 : Comparaison des données de survie sans progression de KN-590 et de l'étude FREGAT.....	58
Figure 16 : Validation externe de la SG – KN-590 (lognormale) vs FREGAT	59
Figure 17: Algorithme de calcul de la population cible de pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS >10 (Estimation de la population cible en année 1) – Source : <i>Rapport de l'industriel : Juillet 2021</i>	61

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8

Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6. Caractéristiques des patients simulées dans l'analyse de référence et dans la population totale de l'étude KEYNOTE-590	36
Tableau 7 : Caractéristiques des patients français de KEYNOTE-590 et de la cohorte FREGAT	37
Tableau 8 : Distribution des critères AIC et BIC pour la survie globale : bras chimiothérapies (seuil semaine 40)	40
Tableau 9 : Extrapolation paramétrique des données de SG pour la chimiothérapie	41
Tableau 10 : Distribution des critères AIC et BIC pour la survie globale : bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie (seuil semaine 40)	41
Tableau 11 : Critères AIC et BIC pour la survie sans progression : bras chimiothérapies (seuil semaine 37)	42
Tableau 12 : Critères AIC et BIC pour la survie sans progression : bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie (seuil semaine 37)	43
Tableau 13 : Proportion de patients ayant eu des événements indésirables de FOLFOX, issues de la littérature	46
Tableau 14 : Fréquences des événements indésirables retenues dans la modélisation	47
Tableau 15 : Coûts d'acquisition des différents traitements de 1ère et 2ème ligne de traitement inclus dans le modèle	50
Tableau 16 : Distribution des traitements post-progression de l'étude KEYNOTE-590 et de l'étude FREGAT	50
Tableau 17. Distribution des traitements post-progression selon le traitement reçu en 1ère ligne	51
Tableau 18 : Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z	52
Tableau 19 : Coût d'administration correspondant au GHM 17M061	52
Tableau 20 : Coût d'administration correspondant au GHM 17M06T	52
Tableau 21. Coût de transport	53
Tableau 22 : Ressources annuelles consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un cancer de l'œsophage métastatique (Agus et al. 2013)	54
Tableau 23 : Ressources annuelles consommées par les patients selon le protocole de chimiothérapie reçu	54
Tableau 24 : Valorisation du coût des consultations médicales	54
Tableau 25 : Valorisation des examens de biologie	55
Tableau 26 : Valorisation des actes techniques	55
Tableau 27 : Valorisation des EI liés au traitement	56
Tableau 28 : Valorisation des événements indésirables (EI) à partir de l'étude PMSI	57
Tableau 29. Calcul des coûts liés à la fin de vie	58

Tableau 30 : Taux de SSP à 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois issus de l'analyse menée au travers de la cohorte FREGAT et de la modélisation du bras comparateur de l'essai KEYNOTE-590	58
Tableau 31 : Taux de SG à 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois issus de l'analyse menée au travers de la cohorte FREGAT et de la modélisation du bras comparateur de l'essai KEYNOTE-590	59
Tableau 32 : Comparaison des taux de survie à 5 ans du bras modélisé et des données de la littérature	60
Tableau 33 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse	61
Tableau 34 : Coûts totaux par poste de coûts associés à chaque scénario	64
Tableau 35 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (15 paramètres ayant le plus d'influence)	64
Tableau 36 : Résultats des analyses de scénario sur l'inclusion des EI et sur la population cible	65
Tableau 37: Analyses demandées	73

Références bibliographiques

Adenis, A., Bennouna, J., Etienne, P.L., et al. Continuation versus discontinuation of first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell oesophageal cancer: A randomised phase II trial (E-DIS). *Eur J Cancer*. 2019;111(-): 12-20.

Agus AM, Kinnear H, O'Neill C, McDowell C, Crealey GE, Gavin A. Description and predictors of hospital costs of oesophageal cancer during the first year following diagnosis in Northern Ireland. *Eur J Cancer Care (Engl)*. juill 2013;22(4):450-8.

Anghel, Constantinoiu, Bacinschi et al. Distant Oncologic Outcome of Patients with Locally Advanced Unresectable and Metastatic Esophageal Cancer after Multimodality Treatment. 2018

Cancer Treatment Centers of America. 2015 : <https://www.cancercenter.com/cancer-types/esophageal-cancer/statistics>

FREGAT. Characteristics of patients with unresectable/locally advanced or metastatic esophageal or gastro-esophageal junction (Siewert I) cancers included in the FREGAT database. 2021.

Gavin AT, Francisci S, Foschi R et al. Oesophageal cancer survival in Europe: A EURO CARE-4 study. *Cancer Epidemiology*. 2012

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

Lorenzen, S., Schuster, T., Porschen, R., et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2009;20(10): 1667-73.

Moehler, M., Maderer, A., Thuss-Patience, P.C., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol*. 2020;31(2): 228-235.

SEERS 2015 : <https://www.cancercenter.com/cancer-types/esophageal-cancer/statistics>

Tanaka T, Fujita H, Matono S et al. Outcomes of multimodality therapy for stage IVB esophageal cancer with distant organ metastasis (M1-Org). *Disease of the esophagus*. 2010.

Van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.

Wu S-G, Zhang W-W, He Z-Y, et al. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: A population-based study. *Cancer Management and Research*. 2017; 9:781.

Yoon HH, Bendell JC, Braithwaite FS, Firdaus I, Philip PA, Cohn AL, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Annals of Oncology*. déc 2016;27(12):2196-203.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
AIC/BIC	Akaike/Bayesian information criterion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AUC	Modèle d'aire sous la courbe (area under curve)
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCR	Carcinome à cellules rénales
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CPS	Combined Positive Score
CSR	Rapport d'étude clinique (clinical study report)
DAP	Disposition à payer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENCC	Étude nationale des coût
GHM/GHS	Groupe homogène de maladie / Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de santé
IPC	Indice des prix à la consommation
JGO	Jonction gastroœsophagienne
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SG	Survie globale
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans-progression
TAA	Tarifcation à l'activité
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TTC	Toutes taxes comprises

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

