



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# KEYTRUDA (pembrolizumab)

En association à une chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique

Validé par la CEESP le 15 mars 2022

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
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. Conclusion de la commission	8
1.1.4. Données complémentaires	9
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>12</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>15</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	15
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire (AIB) : synthèse de l'analyse critique	28
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	35
<b>4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>37</b>
4.1. Choix structurants	37
4.1.1. Comparateurs	37
4.2. Modélisation	47
4.2.1. Population simulée	47
4.2.2. Événements intercurrents du modèle	50
4.2.3. Estimation des courbes de survies	54
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	61
4.4. Mesure et valorisation des coûts	64
4.5. Validation	71
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	73
4.6.1. Résultats de l'étude d'efficience	73
4.6.2. Résultats de l'étude de coût	73
4.6.3. Résultats de l'étude des résultats de santé	73
4.6.4. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	75
4.6.5. Analyses exploratoires	82
<b>5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>84</b>
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	84
5.2. Méthode et hypothèses	87
5.3. Mesure et valorisation des coûts	89
5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	89
5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	89

5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	93
<b>Table des annexes</b>	<b>97</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>106</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>110</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>111</b>

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – mars 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 le pembrolizumab en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 19/10/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible comprise entre 1 035 à 1 180 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2 647,04 € PPTTC le flacon de 100 mg (J.O. du 21/11/2019).

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante versus chimiothérapie (ASMR II) ;
- un RDCR de 138 765 €/QALY versus la chimiothérapie seule au prix de 5 294,08 € PPTTC (dose fixe de 200 mg par administration) retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de 5 294,08 € PPTTC (dose fixe de 200 mg par administration) retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de KEYTRUDA (pembrolizumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. Dans l'indication évaluée le chiffre d'affaires prévisionnel est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le carcinome à cellules rénales, les tumeurs solides, le cancer colorectal et le mélanome.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution Collectif #MobilisationTriplettes a été transmise à la HAS. L'objectif de cette contribution est de recueillir le point de vue d'associations et groupes concernant une demande d'autorisation d'accès précoce. Cette contribution se fonde sur l'avis de 2 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique et recevant actuellement du pembrolizumab.

Cette contribution met en avant le besoin médical pour les patientes atteintes du cancer du sein triple négatif métastatique, dont la médiane de survie est de 14 mois et touchent souvent des femmes de moins de 40 ans. Dans cette perspective, l'immunothérapie représente un espoir pour allonger l'espérance de vie des triplettes métastasées : « L'immunothérapie fonctionne à environ 30% sur différents cancers et donne de meilleurs résultats en utilisation précoce. Lorsqu'elle fonctionne, elle peut être très efficace sur du long terme : l'immunothérapie peut représenter à l'échelon individuel une chance de survie. Des patientes triple négatifs métastasées font des démarches pour se faire soigner à l'étranger et à leurs frais pour avoir accès à l'immunothérapie ».

La contribution évoque qu'actuellement les patientes sont traitées par un enchaînement de lignes de chimiothérapies jusqu'au passage en soins palliatifs et décès de la patiente, et qu'aucune amélioration n'est constatée sur les 20 dernières années.

Les 2 patientes actuellement traitées par l'association pembrolizumab + chimiothérapie décrivent une amélioration de leur situation avec une « rémission quasi-complète en 2 mois et rémission complète à un an, persistante actuellement à 5 ans. Et pas d'effet secondaire », « une qualité de vie normale à 5 ans avec multiples activités sportives », « pas d'effet sur la formule sanguine, donc essoufflement supprimé, moins d'hospitalisation ». Néanmoins, des inconvénients sont également soulignés avec « l'apparition de maladies auto-immunes (thyroïdite d'Hashimoto / vitiligo généralisé (préexistant très localement) / polyarthrite rhumatoïde (terrain familial)). Mais avec les traitements, ma qualité de vie est excellente ».

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

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

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes (cf. **Tableau de synthèse des réserves**) portant sur :

- L'absence de prise en compte de l'association bevacizumab + paclitaxel dans l'analyse de référence, entraînant une forte incertitude sur l'estimation de la frontière d'efficacité du fait que toutes les analyses exploratoires l'intégrant manquent de robustesse (i.e. données de survie fragiles et hypothèses arbitraires ou non testées) ;
- Le manque de transposabilité des traitements utilisés dans l'essai KN-355 à la pratique courante française : le nab-paclitaxel n'est pas remboursé en France et la stratégie carboplatine + gemcitabine est surreprésentée dans l'essai KN-355 selon l'étude de marché et l'avis d'expert ;
- L'absence de justification sur l'application d'un effet traitement relatif maintenu dans le temps et non testée en analyse de sensibilité ;
- L'argumentation de l'identification d'une rupture de tendance (i.e. temps de découpage entre la semaine 8 et la semaine 9) lors de l'extrapolation de la survie sans progression est insuffisante : l'argumentation clinique n'est pas étayée et aucun test statistique ne permet de confirmer cette rupture de tendance ;
- La validation du modèle :

- les valeurs des taux de survie globale (SG) dans la publication de Grinda et al. ne sont pas reportées (*a minima* les valeurs graphiques estimées). Les bornes inférieure et supérieure du taux de SG de la médiane (en mois) et le taux de SG à 5 ans sont uniquement reportés ;
  - et l'absence de validation externe sur la survie sans progression de la chimiothérapie.
- Les scores d'utilité :
- l'absence d'une documentation relative au recueil de la qualité de vie ne permettant pas de savoir avec certitude si le questionnaire a été bien collecté au cours de la survenue d'un événement indésirable de grade 3-4 ;
  - l'incertitude non explorée du fait de l'absence d'analyse de sensibilité utilisant une méthode standard, sans distinction de la survenue des événements indésirables (malgré une demande formulée en échange technique).

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

Au prix revendiqué de 2647,04 € PPTTC pour un flacon de 100 mg de pembrolizumab, sur un horizon temporel de 10 ans et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience de pembrolizumab en association à une chimiothérapie *versus* chimiothérapie a abouti à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés de 71 660 €. La majeure partie du coût total de l'association pembrolizumab + chimiothérapie (105 686 €) est à [REDACTED] % liée au coût d'acquisition pembrolizumab + chimiothérapie ([REDACTED] €).
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,67 années pour les années de vie gagnées (AVG) et de 0,52 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs).
- un RDCR de de l'association pembrolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie de 106 275 €/AVG et de 138 765 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs :

- Les principales variables induisant une forte variabilité du RDCR sont les bornes des paramètres des distributions paramétriques de la survie globale (le RDCR varie de -29% à 89%) et des scores d'utilités associés aux états de santé (le RDCR varie de -10 à 10%).
- Les analyses en scénario révèlent aussi que :
  - l'horizon temporel est la variable qui induit une forte variabilité du RDCR ; plus l'horizon temporel est court, plus le RDCR augmente : un horizon temporel de 5 ans ou de 8 ans induit une variation du RDCR respectivement de +47,9% ou de +10,8% ;
  - lorsque le prix revendiqué de pembrolizumab baisse de 25% à 40%, le RDCR baisse de 24,4% (104 891 €/QALY) à -39,1% (84 567 €/QALY).

La disposition à payer (DAP) pour laquelle la probabilité que pembrolizumab en association à la chimiothérapie devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80% est de 200 000 €/QALY.

Des limites liées aux stratégies comparées, à la portée des données disponibles et à la fragilité des méthodes d'estimation génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation de la frontière d'efficience demeure non explorable :

- Bien que l'absence de prise en compte de l'association bevacizumab + paclitaxel dans l'analyse de référence ait été justifiée par l'industriel, cette limite induit une sous-représentativité des comparateurs de l'association pembrolizumab + chimiothérapie et entraîne par conséquent une forte incertitude sur l'estimation de la frontière d'efficience. L'étude KANTAR Health réalisée par l'industriel montre que l'association du bevacizumab + paclitaxel représente le protocole le plus utilisé en pratique courante (22,08% du total des prescriptions dans l'indication évaluée) ;

- Les analyses exploratoires intégrant bevacizumab + paclitaxel ne permettent pas d'analyser cette incertitude en raison de :
  - La fragilité de la méthode d'estimation des résultats de survie sans progression dans les méta-analyses en réseau intégrant bevacizumab + paclitaxel réalisées sur la sous-population éligibles aux taxanes ;
  - les hypothèses arbitraires portant sur la survie globale de bevacizumab + paclitaxel compte tenu de l'absence de données d'efficacité comparatives sur la survie globale dans la population des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique, issue des essais princeps de bevacizumab ;
- l'hypothèse selon laquelle l'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps dont l'incertitude n'a pas été explorée.

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

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de pembrolizumab + chimiothérapie est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes portant sur :

- Les scénarios comparés de l'impact budgétaire : l'association bevacizumab + paclitaxel a été intégrée dans l'analyse sans discuter de la robustesse des données d'efficacité relative issues d'analyses exploratoires dont la qualité méthodologique pose problème et sans exploration de son incertitude ;
- L'estimation incertaine de la population cible : la proportion de patients d'emblée diagnostiqués est fondée sur avis d'expert et la proportion de patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS > 10 est issue de l'essai KEYNOTE-355.

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

Au prix revendiqué de 2 647,04 € PPTTC pour un flacon de 100 mg de pembrolizumab, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de pembrolizumab + chimiothérapie chez les patientes adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq$  10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique s'élève à [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour une population rejointe estimée [REDACTED] (soit [REDACTED] de la population rejointe totale). Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans pembrolizumab + chimiothérapie versus [REDACTED] d'euros dans le scénario avec pembrolizumab + chimiothérapie. Ceci implique une augmentation de 151% du budget de l'assurance maladie dans cette indication.

Bien que l'association bevacizumab + paclitaxel ait été intégrée dans les scénarios avant et après introduction pembrolizumab + chimiothérapie, la fragilité des données cliniques (survie et durée de traitement) caractérisant bevacizumab + paclitaxel entraîne une incertitude non explorée sur l'impact budgétaire estimé.

Le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de l'association pembrolizumab + chimiothérapie. Il s'élève à [REDACTED] d'euros (soit 93% de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

Toutes choses égales par ailleurs, lorsque le prix revendiqué d'une boîte de pembrolizumab baisse de 25% et de 50%, l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève respectivement à [REDACTED] d'euros (-26,2%) et à [REDACTED] (-52,5%).

L'estimation de la population cible est affectée par les deux sources d'incertitude suivantes :

- le pourcentage de patients qui seraient d'emblée diagnostiqués repose sur un avis d'expert et sur la comparaison de cette proportion avec des données issues des avis CT de produits dans des indications similaires ;
- le pourcentage de patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS > 10 est issue de l'essai KEYNOTE-355.

Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite sur ces hypothèses, ne permettant pas de mesurer leurs impacts sur l'impact budgétaire.

Toutes choses égales par ailleurs, l'analyse de sensibilité portant sur une intensité de dose relative établit à 100% des traitements montre une augmentation de l'impact budgétaire de 11% par rapport à l'analyse de référence. Cette forte variabilité de l'impact budgétaire estimé est cohérente avec les interrogations émises sur la durée de traitement et son extrapolation en vie réelle dans l'analyse de l'efficacité au même titre que l'analyse de l'impact budgétaire.

### 1.1.3. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué de 2 647,04 € PPTTC pour un flacon de 100 mg, l'analyse de référence de l'efficacité de pembrolizumab + chimiothérapie dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq$  10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique, aboutit à un RDCR de 138 765 €/QALY *versus* chimiothérapie.
- Ce RDCR est caractérisé par une forte incertitude exigeant de l'interpréter avec prudence car l'évaluation économique proposée ne couvre pas la totalité de la prise en charge de l'indication étudiée, en n'intégrant pas l'association bevacizumab + paclitaxel qui représente le protocole le plus utilisé en pratique courante dans l'étude de prescriptions réalisée par l'industriel (22,08% du total des prescriptions dans l'indication évaluée).
- Malgré l'exploration de la variabilité des résultats cliniques clés tels que la survie globale et la survie sans progression, la prise en compte d'un effet de traitement constant tout au long de l'horizon temporel et l'absence de données permettant la validation externe de la survie sans progression du bras chimiothérapie, génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR demeure non exploré.
- Le coût total de pembrolizumab + chimiothérapie est principalement porté par le coût d'acquisition (██████ du coût total). À titre indicatif, et toute chose égale par ailleurs, lorsque le prix revendiqué de pembrolizumab baisse de 25% à 50%, le RDCR baisse de 24,4% (104 891 €/QALY) à -48,8% (71 018€/QALY).
- L'introduction de pembrolizumab + chimiothérapie se traduit par une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de ██████████ cumulées sur 3 ans (soit une augmentation de 151%) pour une population rejointe estimée à ████████ patients (soit ██████ de la population totale). Ce montant est marqué par une forte incertitude liée à l'estimation de la population cible et à la fragilité des données cliniques relative à l'association bevacizumab + paclitaxel.
- De façon similaire à l'analyse de l'efficacité, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire liée à l'introduction de l'association pembrolizumab + chimiothérapie, soit 93% de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans. À titre indicatif, et toute chose égale par ailleurs, lorsque le prix revendiqué de pembrolizumab baisse de 25% et

de 50%, l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève respectivement à [REDACTED] d'euros (-26,2%) et à [REDACTED] d'euros (-52,5%).

#### **1.1.4. Données complémentaires**

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives (efficacité, tolérance, qualité de vie) visant notamment à documenter les comparateurs utilisés en pratique courante.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
<b>Comparateurs</b>			
Absence de prise en compte de l'association bevacizumab + paclitaxel dans l'analyse de référence, traitement le plus utilisé en France, entraînant une forte incertitude sur l'estimation de la frontière d'efficacité du fait que toutes les analyses exploratoires intégrant bevacizumab + paclitaxel manquent de robustesse (i.e. données de survie fragiles et hypothèses arbitraires ou non testées).		+	
Manque de transposabilité des traitements utilisés dans l'essai KN-355 à la pratique courante française : le nab-paclitaxel n'est pas remboursé en France et la stratégie carboplatine + gemcitabine est trop surreprésentée dans l'essai KN-355, par rapport à l'étude de marché et l'avis d'experts.		+	
<b>Modélisation</b>			
<b>Population simulée</b>			
Manque de comparabilité de certaines caractéristiques de la population simulée par rapport à celles de la population française de l'indication.	-		
<b>Hypothèse d'extrapolation</b>			
Absence de justification sur l'application d'effet traitement relatif maintenu dans le temps et non testée en analyse de sensibilité.		+	
<b>Estimation et extrapolation des courbes de survie</b>			
Choix de la fonction d'extrapolation ne reposant que sur des indicateurs d'ajustement statistiques AIC et BIC (i.e. absence d'appréciation clinique des extrapolations).	-		
Argumentation insuffisante de l'identification d'une rupture de tendance (i.e. temps de découpage entre la semaine 8 et la semaine 9) lors de l'extrapolation de la survie sans progression : i) argumentation clinique non étayée ; ii) absence de test statistique confirmant cette rupture de tendance et le cas échéant justification de l'absence de réalisation de ce test et iii) incertitude non explorée, malgré une demande formulée en échange technique.		+	
<b>Estimation des événements indésirables</b>			
Absence de prise en compte de la récurrence des événements indésirables et plus précisément les délais d'apparition des EI.	-		
<b>Estimation des traitements post-progression</b>			
Répartition des traitements en 2 <sup>e</sup> ligne observée dans l'essai KN-355 non complètement transposable à celle de la pratique réelle.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Validation</b>			
<b>Validation externe incomplète</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Valeurs des taux de SG dans la publication de Grinda et al. non reportées (a minima les valeurs graphiques estimées). Sont reportés seulement les bornes inférieure et supérieure du taux de SG de la médiane (en mois) et le taux de SG à 5 ans.</li> <li>– Absence de validation externe sur la survie sans progression de la chimiothérapie.</li> </ul>		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Utilisation d'un modèle mixte non justifiée, notamment par rapport à des scores d'utilité brutes (sans ajustement statistique).	-		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence d'une documentation sur la méthode (ou sur l'algorithme) de catégorisation des réponses au questionnaire de l'EQ-5D selon la survenue ou non d'un EI de grade 3-4.</li> <li>– Incertitude non explorée du fait de l'absence d'analyse de sensibilité utilisant une méthode standard, sans distinction de la survenue des événements indésirables (malgré une demande formulée en échange technique).</li> </ul>		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
<b>Comparateurs</b>			
Intégration de l'association bevacizumab + paclitaxel sans discussion de la robustesse des données d'efficacité relative issues d'analyses exploratoires dont la qualité méthodologique pose problème et sans exploration de son incertitude, malgré la demande formulée en échange technique.		+	
Absence de l'association bevacizumab + paclitaxel + carboplatine (comparateur utilisé en pratique courante française à hauteur 12,44%) des scénarios de comparaison, sans discussion de son impact sur l'impact budgétaire.	-		
<b>Population cible</b>			
Estimation de la population cible incertaine : la proportion de patients d'emblée diagnostiqués fondée sur avis d'expert et proportion de patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS > 10 issue de l'essai KEYNOTE-355. Ces éléments ne sont pas explorés dans les analyses de sensibilité.		+	

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	KEYTRUDA (pembrolizumab), 25mg/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 France.
Domaine thérapeutique	Oncologie.
Motif de l'examen	Extension d'inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 19/10/2021. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq 10$ et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.
Indication demandée au remboursement	Identique au libellé AMM. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq 10$ et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	II (importante).
Statut particulier	-
ATU ou RTU	-
Prix publié au J.O.	Coût par flacon de 4 ml (25mg/ml) : 2 647,04 € TTC. Coût par administration de 200 mg : 5 294,08 € TTC (tarif retenu dans la modélisation).
Population cible	Population cible : 1 035 à 1 180 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne liée au coût d'acquisition : ██████ sur 3 ans.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ██████ d'euros (cumulé à 3 ans).
CA annuel	CA dans l'indication : ██████ d'euros TTC à 2 ans. CA toutes indications confondues ██████ d'euros TTC à 2 ans.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 2 859,1€ / flacon de 4 ml Espagne : demande à venir. Italie : demande à venir. Royaume-Uni : en cours.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif de KEYTRUDA est le pembrolizumab. Il s'agit d'une immunothérapie spécifique conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs.</p> <p>Au niveau immunitaire, la liaison entre le récepteur PD-1 des lymphocytes T activés et les ligands PD-L1 et PD-L2 exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et pouvant être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, conduit à une inactivation et une apoptose du lymphocyte qui n'exerce plus son activité anti-tumorale lors de la phase effectrice de défense immunitaire.</p>
Pathologie concernée	<p>Chez la femme en France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent (58 459 cas estimés en 2018), et représente la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer avec 12 146 décès en 2018.</p> <p>Il s'agit d'une maladie hétérogène dont le sous-type moléculaire influence largement la mortalité associée, ainsi que la prise en charge des patientes. Les cancers du sein peuvent être classés suivant l'expression des récepteurs hormonaux (RH) aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PgR), et suivant la surexpression des récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>) au niveau des cellules tumorales.</p> <p>Le cancer du sein triple négatif (CSTN), défini de façon immunohistochimique par l'absence d'expression des récepteurs aux estrogènes (ER-), des récepteurs à la progestérone (PgR-) et l'absence de surexpression ou d'amplification du récepteur HER2 (human epidermal growth factor receptor-2), représente environ 15% des cancers du sein.</p> <p>Comparativement aux autres sous-types de cancer du sein, le CSTN est plus fréquemment diagnostiqué chez des femmes plus jeunes (âge moyen de 53,0 vs. 57,7 ans), à un grade plus élevé (grade III chez 66% des patientes vs. 28%) et à un stade plus avancé (taille moyenne de la tumeur 3,0 cm vs. 2,1 cm).</p> <p>Au stade métastatique, le pronostic du cancer du sein triple négatif, est le plus péjoratif comparativement aux autres sous-types (médiane de survie globale de 14,5 mois vs 42,9 mois et 50,1 mois chez les HR+/HER2- et HER2+ respectivement ; taux de survie à 5 ans de 11,3% vs 35,7% et 43,8% chez les HR+/HER2- et HER2+ respectivement).</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Au stade avancé/métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour les patients naïfs d'anthracyclines et/ou taxanes, sur l'utilisation séquentielle de ces traitements en monothérapie ;</li> <li>– En cas de traitement antérieur par anthracyclines et/ou taxanes, une autre mono-chimiothérapie séquentielle peut être envisagée (carboplatine, XELODA (capécitabine) ou HALAVEN (éribuline) ou NAVELBINE (vinorelbine) et leurs génériques). La gemcitabine ou un retraitement par anthracyclines ou taxanes sont d'autres alternatives qui pourront être utilisées en deuxième intention. En cas de mutation germinale des gènes BRCA, les inhibiteurs de PARP pourront être utilisés.</li> </ul> <p>Pour les patients naïfs ou précédemment traités par anthracyclines et/ou taxanes, le bevacizumab, en association avec le paclitaxel, constitue également une option thérapeutique utilisée dans la pratique clinique. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.</p> <p>Les recommandations internationales NCCN, mises à jour en septembre 2021, considèrent pembrolizumab + chimiothérapie comme traitement recommandé en première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS <math>\geq</math> 10.</p>

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

Pembrolizumab en association à une chimiothérapie, constitue le traitement de référence en 1<sup>e</sup> ligne de traitement dans le cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

Tableau 5. Etudes faisant l'objet d'une évaluation par l'EMA

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Indication 1</b>		
<b>Cancer du sein triple négatif précoce (KEYNOTE-522)<sup>25</sup></b>	Une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, visant à évaluer le pembrolizumab plus chimiothérapie par rapport au placebo plus chimiothérapie en tant que traitement néoadjuvant et le pembrolizumab par rapport au placebo en tant que traitement adjuvant du cancer du sein triple négatif (CSTN).	En cours d'évaluation par l'EMA.
<b>Indication 2</b>		
<b>Carcinome à cellule rénales post néphrectomie (KEYNOTE-564)</b>	Étude de sécurité et d'efficacité du pembrolizumab (MK-3475) en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome rénal après néphrectomie.	En cours d'évaluation par l'EMA.
<b>Indication 3</b>		
<b>Tumeurs solides avancées (KEYNOTE-158)</b>	Essai clinique du pembrolizumab (MK-3475) évaluant les biomarqueurs prédictifs chez les sujets atteints de tumeurs solides avancées.	En cours d'évaluation par l'EMA.
<b>Indication 4</b>		
<b>Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR (KEYNOTE 164)</b>	Étude de phase II du pembrolizumab (MK-3475) en monothérapie chez des sujets atteints d'un carcinome colorectal localement avancé, non résecable ou métastatique (stade IV), précédemment traité, présentant un déficit de réparation mésappariée ou une instabilité des microsattellites élevée.	En cours d'évaluation par l'EMA.
<b>Indication 5</b>		
<b>Mélanome de stade II résecué à haut risque (KEYNOTE 716)</b>	Etude d'efficacité et sécurité du pembrolizumab en monothérapie versus placebo, en traitement adjuvant du mélanome chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant subi une résection chirurgicale.	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 SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Estimer l'efficacité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif, localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq 10$ et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.	L'objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : analyse coût-utilité + analyse coût-efficacité	Conforme.	Aucune
<b>Perspective</b> : système de santé	Conforme.	
<b>Horizon temporel</b> : 10 ans <i>Analyse de sensibilité : 5, 8, 9 et 15 ans (RDCR +47,9%, +10,4%, +4,5% et -12%)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En dépit d'une incertitude relative aux médianes de survie globale observées dans l'essai pivot pour le bras pembrolizumab et chimiothérapie (23 mois versus 16,1 mois respectivement), un horizon temporel de 10 ans pourrait être acceptable au regard : <ul style="list-style-type: none"> <li>• des résultats à partir des données de la cohorte ESME : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une médiane de survie globale de 13,8 mois ;</li> <li>- un taux de survie globale de l'ordre de 10% à 7 ans avec la prise en charge actuelle (chimiothérapie).</li> </ul> </li> <li>• du choix de l'horizon temporel retenu dans l'évaluation d'efficacité d'atezolizumab dans une indication similaire (première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 <math>\geq 1\%</math>).</li> </ul> </li> <li>- Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité en scénario sur des horizons temporels plus courts confirment l'incertitude relative au choix d'un horizon de 10 ans : le RDCR de l'analyse de référence varie de 10,43% à 4,5% quand l'horizon temporel varie de 8 à 9 ans.</li> </ul>	Aucune
<b>Actualisation</b> : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -8,1%), 4,5% (RDCR +6,6%)</i>	Conforme.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Population d'analyse</b> : population de l'indication, à savoir les « patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq 10</math> et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ».</p>	<p>La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Options comparées</b></p> <p>– <b>Intervention évaluée</b> : pembrolizumab + chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel et gemcitabine/carboplatine).</p> <p>– <b>Comparateurs inclus dans l'analyse de référence.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxanes en monothérapie : paclitaxel et nab-paclitaxel.</li> <li>• Polychimiothérapies à base de carboplatine : gemcitabine + carboplatine.</li> </ul> <p>Ces traitements sont regroupés sous un même bras chimiothérapie unique.</p> <p>– <b>Comparateur non inclus dans l'analyse de référence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Association bevacizumab + paclitaxel.</li> <li>• Recommandé et utilisée en pratique courante (22,08% selon l'étude de marché Kantar).</li> <li>• Les résultats de la survie globale (SG) portant sur l'indication évaluée ne sont pas reportés dans les essais de bevacizumab + paclitaxel. Seules les données de la survie sans progression (SSP) sont reportées dans les analyses du sous-groupe de l'essai E21001 chez les patients atteints du cancer du sein triple-négatif (CSTN).</li> </ul> <p><i>Cette association est incluse dans des analyses exploratoires :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 analyses exploratoires sur la population simulée : hypothèse arbitraire sur la SG de l'association bevacizumab + paclitaxel. Pour chaque analyse exploratoire, 2 hazard ratios (<math>HR=0,83</math> et <math>HR=1</math>) sont testés ;</li> <li>• 1 analyse exploratoire sous-populations (population éligible aux taxanes).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le regroupement des différentes chimiothérapies de l'essai KEYNOTE-355 (paclitaxel, nab-paclitaxel et gemcitabine + carboplatine) sous un même bras chimiothérapie est accepté compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de l'absence de consensus quant à l'utilisation d'un traitement de référence dans l'indication évaluée comme le montre l'étude de marche Kantar Health ;</li> <li>• de l'absence de données spécifiques pour représenter chacune des chimiothérapies ;</li> <li>• des analyses en sous-groupes de l'essai KEYNOTE-355 ne permettent pas de différencier les chimiothérapies retenues dans l'essai.</li> </ul> </li> <li>– Néanmoins, les arguments de l'industriel relatifs à la transposabilité du bras comparateur à la pratique courante française ne sont pas compatibles avec ceux de l'expert sollicité par l'industriel : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'<b>Annexe 1</b> (pages 3-4), selon l'expert clinique, « l'essai KN-355 semble non transposable à la France car 30,6% des patients sont traités par nab-paclitaxel, or ce traitement n'est pas remboursé en France » et « la stratégie carboplatine + gemcitabine semble trop représentée dans l'essai KN-355 (55%) ».</li> <li>• Cependant, selon l'industriel, ces deux recueils ne sont pas de nature à affecter la transposabilité de la population simulée à celle de l'indication en France et la robustesse des résultats de l'évaluation économique.</li> </ul> </li> <li>– Les données des comparateurs inclus dans l'essai KEYNOTE-355 (paclitaxel, nab-paclitaxel et gemcitabine + carboplatine) ont été considérées comme représentatives de l'ensemble des taxanes en monothérapie (docétaxel) et des polychimiothérapies à base de carboplatine (carboplatine + paclitaxel), du fait que :</li> </ul>	<p>Importante</p>

<sup>1</sup> E2100 : sous-groupe (triple négatifs) de l'essai phase III évaluant le bévacizumab en association au paclitaxel versus le paclitaxel seul pour le traitement du cancer du sein localement récurrent ou métastatique chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie auparavant pour une maladie localement récurrente et métastatique.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aucune chimiothérapie à agent unique n'a démontré de supériorité évidente, et qu'aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les taxanes ou entre les polychimiothérapies à base de carboplatine ;</li> <li>• ces chimiothérapies ont le même mode de financement, au sein du groupe homogène de séjours (GHS) ;</li> <li>• le pembrolizumab est comparé à l'une de ces chimiothérapies dans l'essai KEYNOTE-355 (paclitaxel en monothérapie et carboplatine + gemcitabine).</li> </ul> <p>– Cette hypothèse est recevable dans la mesure où il n'existe aucun traitement de référence pour la prise en charge du CSTN métastatique et que les médianes de survie globale du bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-355 sont cohérentes avec les données épidémiologiques françaises issues de la cohorte ESME.</p> <p>– L'absence de prise en compte de l'association bevacizumab + paclitaxel dans le modèle est justifiée par l'absence de données robustes qui peuvent être comparées à pembrolizumab + chimiothérapie. Les arguments avancés par l'industriel ne permettent d'intégrer ce comparateur dans l'analyse de référence. Toutefois, l'absence de ce comparateur recommandé et représentant 22 % des prescriptions dans la prise en charge de l'indication étudiée n'induit pas seulement une sous-représentativité des comparateurs de l'association étudiée mais entraîne une forte incertitude sur l'estimation de la frontière d'efficience du fait que toutes les analyses exploratoires intégrant bevacizumab + paclitaxel manquent de robustesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les données de survie (i.e. SSP) des analyses exploratoires réalisées sur des sous-populations (i.e. éligibles aux taxanes) sont issues de méta-analyses en réseau (MAR) fragiles dont les principales limites étaient les suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'utilisation de données de sous-groupes de plusieurs essais comparatifs limite la possibilité de comparer les caractéristiques initiales des patients pour la population d'intérêt. 4 des essais inclus portaient sur une population de cancer du sein plus large et, bien que les données pour les patients atteints de CSTN aient été utilisées dans les analyses, les caractéristiques à l'inclusion n'ont pas été rapportées par sous-groupe</li> <li>- l'hétérogénéité entre les études n'a pu être estimée. Une seule étude permet de connecter chaque traitement dans le réseau de preuve.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les courbes de Kaplan Meier d'intérêt n'ont pas été reportées dans la plupart des études incluses. Par conséquent, il n'a pas été possible de tester l'hypothèse des risques proportionnels. Les MAR ont été menées en se fondant sur l'hypothèse de risque proportionnels.</li> <li>• Les hypothèses concernant l'impact de l'association bevacizumab + paclitaxel sur la SG restent arbitraires et ne sont associées à aucun niveau de preuve.</li> <li>• Enfin, les résultats de l'analyse exploratoire présentée lors de l'échange technique (pembrolizumab + chimiothérapie, chimiothérapie, bevacizumab + paclitaxel) confortant l'analyse de référence sont sujets aux limites précédemment décrites.</li> </ul> <p><b>→ Par conséquent ces analyses exploratoires sont fragiles et incertaines.</b></p>	

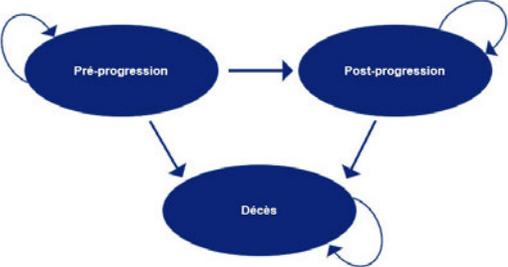
## Modélisation

### Population simulée :

- Caractéristiques des patients de la population CPS $\geq$ 10 de l'essai pivot KEYNOTE-355 (n=323) à partir desquelles les données d'efficacité et de tolérance sont modélisées.
- Analyse de la représentativité de la population simulée (cf. Tableau 10) :
  - comparaison des caractéristiques des populations de l'essai pivot KEYNOTE-355, de l'étude Deluche et al (2020) portant sur la cohorte ESME et de l'avis atezolizumab : caractéristiques démographiques (âge au diagnostic de la maladie métastatique, statut ménopause), caractéristiques cliniques (ex. score de performance, statut de la maladie, nombre des sites métastatiques, sites métastatiques).
  - les médianes de survie globale reportées et cohérentes entre le bras chimiothérapie de l'essai et les données de la cohorte ESME.

- La population simulée correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité.
- Les caractéristiques cliniques décrites dans les différentes sources de données telles que le nombre de sites métastatiques et les sites métastatiques sont partiellement comparables : par exemple, il est difficile de comparer la répartition des sites métastatiques dans l'étude de Deluche et al (2020) qui, contrairement, à l'étude KEYNOTE-355 n'est pas complètement renseignée (seuls les sites os, cerveau et métastases viscérales sont renseignés dans Deluche et al, 2020).

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Modèle :</b> Modèle de survie partitionnée</p>  <p><b>États du modèle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Survie sans progression (SSP)</li> <li>– Survie post-progression (SPP)</li> <li>– Décès</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le choix d'un modèle de survie partitionnée est recevable au regard de l'histoire de la pathologie, des données disponibles et des hypothèses retenues dans le modèle.</li> <li>– L'hypothèse simplificatrice consistant à considérer les traitements reçus en 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> lignes de traitements comme des traitements de post-progression indépendamment de la ligne à laquelle ils ont été administrés est acceptable compte tenu des caractéristiques de l'indication, la prise en charge actuelle et l'absence de données renseignant sur les séquences de traitement.</li> </ul>	Aucune
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Effets indésirables :</b> EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai KEYNOTE-355. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois.</li> <li>– <b>Arrêts de traitement :</b> arrêts observés dans l'essai KEYNOTE-355 c.-à-d. jusqu'à 24 mois au maximum ou jusqu'à la survenue d'un des critères d'arrêt de traitement : la progression ou la survenue d'une toxicité trop importante (maximum 4 semaines pour la chimiothérapie et 12 semaines pour le pembrolizumab).</li> <li>– <b>Traitement post-progression :</b> traitements observés dans l'essai KEYNOTE-355 modélisé à chaque cycle sous traitement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La prise en compte des différents événements intercurrents dans le modèle est acceptable. La prise en compte des EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai KEYNOTE-355.</li> </ul>	Aucune
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Durée de simulation :</b> 10 ans</li> <li>– <b>Cycles :</b> 1 semaine, avec correction de demi-cycle</li> <li>– <b>Hypothèses d'extrapolation :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrapolation des courbes de survie observées dans l'essai KEYNOTE-355 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- choix d'une distribution paramétrique pour l'extrapolation de la survie globale (SG) ;</li> <li>- choix d'un modèle de type <i>piecewise</i> pour l'extrapolation de la survie sans progression (SSP).</li> </ul> </li> <li>• <b>Durée de traitement :</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La durée de simulation est acceptable (cf. analyse critique de l'horizon temporel).</li> <li>– La durée des cycles est acceptable et cohérente avec les données cliniques disponibles.</li> <li>– Les hypothèses d'extrapolation de la survie sont acceptables. L'hypothèse relative au choix d'un modèle de type « <i>piecewise</i> » pour la survie sans progression est justifié en fonction d'un découpage à la semaine 9 (cf. <b>analyse critique méthode d'estimation des courbes de survie</b>).</li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- utilisation de la durée moyenne de traitement (ToT) observées dans l'essai KEYNOTE-355 (hypothèses de durées de traitement modélisées : 12,60 mois pour pembrolizumab et 15,47 mois pour la chimiothérapie pour l'association pembrolizumab + chimiothérapie ; 10,50 mois pour la chimiothérapie seule et 12,75 mois pour l'association paclitaxel + bevacizumab)</li> <li>- Choix d'une distribution paramétrique pour l'extrapolation de la durée de traitement (ToT).</li> <li>• L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps</li> <li>• Les scores d'utilité sont invariants dans le temps</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des scénarios alternatifs à l'hypothèse selon laquelle l'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps n'ont pas été testés en analyse de sensibilité.</li> </ul>	<p>Importante</p>
<p><b>Estimation et extrapolation des courbes de survie</b></p> <p><i>Sources de données</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai KEYNOTE-355 ont été utilisées pour renseigner la SG et la SSP dans le modèle. L'analyse de référence du modèle porte sur le même cut-off d'extraction du 15 juin 2021.</li> </ul> <p><i>Méthodes et estimations</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification le cas échéant d'un point temporel à partir duquel la forme de la courbe de Kaplan-Meier se stabilise ;</li> <li>- Extrapolation de la courbe de Kaplan-Meier à partir de ce point dans le temps, en utilisant des fonctions de survies paramétriques conformément aux recommandations du NICE DSU (<i>Decision Support Unit</i>, Latimer et al, 2013) pour la SG et la SSP.</li> <li>- Le choix de la fonction paramétrique de survie est fondé sur les indicateurs d'ajustement critères AIC et BIC</li> <li>➔ <b>Survie globale (SG) :</b></li> <li>- Test de l'hypothèse des risques proportionnels : <ul style="list-style-type: none"> <li>• le diagnostic statistique (i.e. Courbes de risque cumulé d'évènement pour la SG issue de KEYNOTE-355) aboutit au rejet de cette hypothèse (lignes non parallèles sans tendance de rupture) ;</li> <li>• la fonction log-normale est choisie en analyse de référence pour l'extrapolation des données de SG des 2 stratégies comparées (pembrolizumab + chimiothérapie et chimiothérapie).</li> </ul> </li> <li>➔ <b>Survie sans progression :</b></li> <li>- Test de l'hypothèse des risques proportionnels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La description des sources des données utilisées pour l'estimation de la SSP et la SG est claire.</li> <li>- L'extrapolation de la SG est conforme aux bonnes pratiques statistiques décrites dans Latimer et al (2013). Toutefois, l'industriel ne mentionne pas l'utilisation d'autres critères en plus des indicateurs d'ajustement statistiques (BIC, AIC) permettant le choix de la fonction de survie appropriée à la survie globale ou la survie sans progression ou la durée de traitement. Par exemple, la pertinence clinique (i.e. avis d'expert) confortant le diagnostic statistique de la fonction de survie choisie n'a pas été décrite.</li> <li>- L'identification d'une rupture de tendance (i.e. temps de découpage entre la semaine 8 et la semaine 9) lors de l'extrapolation de la SSP est fondée sur l'observation des courbes de risque cumulé d'évènement. Afin de conforter ce choix et de réduire l'incertitude autour du temps exact de découpage, l'industriel aurait dû également : <ul style="list-style-type: none"> <li>• réaliser un test statistique confirmant cette rupture de tendance et le cas échéant argumenter l'absence de réalisation de ce test ;</li> <li>• argumenter cliniquement la survenue de ce temps de découpage entre la semaine 8 et la semaine 9.</li> </ul> </li> <li>- Les analyses de sensibilité sur les bornes des paramètres des fonctions paramétriques de survie entraînent une forte variabilité du RDCR relatif à la survie globale : la variation des paramètres des fonctions de distributions paramétriques de la survie globale entraîne une variation du RDCR comprise entre -29% à 89%. Cette source d'incertitude sur la valeur du RDCR n'a pas fait l'objet d'une discussion.</li> </ul>	<p>Mineure</p> <p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• le diagnostic statistique (i.e. Courbes de risque cumulé d'évènement pour la SG issue de KEYNOTE-355) aboutit au rejet de cette hypothèse.</li> <li>– Identification visuelle d'une rupture de tendance (i.e. temps de découpage identifié entre la semaine 8 et la semaine 9 (première évaluation de la progression après l'initiation du traitement).</li> <li>– Choix d'un modèle d'extrapolation paramétrique par morceaux : en conservant les données de Kaplan-Meier sur les 9 premières semaines et en les extrapolant au-delà de 9 semaines par le biais d'extrapolations paramétriques indépendantes.</li> <li>– Après 9 semaines, la fonction Gamma Généralisée est choisie en analyse de référence pour l'extrapolation des données de SSP des 2 stratégies comparées (pembrolizumab + chimiothérapie et chimiothérapie).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : modèles paramétriques log-normale et log-logistique pour la SSP (RDCR -5,8% et -3%), modèles paramétriques log-logistique et gamma-généralisée (RDCR -3,6% et -16,7%)</i></p>		
<p><b>Estimation des événements intercurrents et extrapolation de la courbe de durée de traitement</b></p> <p><i>Source de données :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'essai KEYNOTE-355, essai clinique comparant pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie.</li> </ul> <p><i>Estimation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Effets indésirables</b> : sélection selon la fréquence (&gt;1%), avec prise en compte de la durée moyenne de chaque EI et de la récurrence lorsque possible (cf. Tableau 11).</li> <li>– <b>Durée de traitement</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en compte des caractéristiques des arrêts de traitements spécifiques à chaque stratégie (i.e. règles d'arrêt) ;</li> <li>• Durée moyenne de traitement (<i>Time On Treatment</i>, ToT) issue des courbes de Kaplan-Meier.</li> <li>• Les fonctions Gamma Généralisée et log-logistique sont respectivement choisies en analyse de référence pour l'extrapolation des données de la stratégie pembrolizumab + chimiothérapie et de la stratégie chimiothérapie).</li> </ul> </li> <li>– <b>Traitements post-progression</b> : proportions des traitements en 2e, 3e et 4e ligne.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : utilisation d'une loi gamma-généralisée pour l'extrapolation de la durée de traitement des 2 bras de traitements (RDCR +2,2%), durée de traitement</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les sources de données utilisées pour l'estimation des événements intercurrents sont précisées. La durée des EI est clairement définie.</li> <li>– L'industriel ne fournit pas des estimations sur la récurrence des EI et plus précisément les délais d'apparition des EI (i.e. courbes de Kaplan Meier sur le délai d'apparition des EI). L'absence de ces données fragilise l'argument de l'industriel (document échange technique, page 49) selon lequel « ...une approche tenant compte du délai de survenue des EI selon les cycles aurait :...soit un impact réduit du fait de l'actualisation de la désutilité et des coûts au-delà d'un an de modélisation ».</li> <li>– La méthode d'intégration des traitements post-progression dans chaque cycle du modèle est documentée.</li> <li>– La répartition des traitements en 2<sup>e</sup> ligne métastatique observée dans l'essai KEYNOTE-355 n'est pas complètement transposable à celle constatée en pratique réelle. Les pourcentages des principaux traitements (eribuline et capecitabine) ne sont pas comparables : eribuline et capecitabine : 29% et 22% respectivement (étude KANTAR Health) vs 5,85% et 61,36% respectivement (essai KEYNOTE-355). Des analyses de sensibilité en scénario sur les traitements post-progression fondée sur la répartition de l'étude KANTAR Health auraient dû être réalisées pour apprécier l'impact sur la variabilité du RDCR des éventuels écarts de prise en charge entre les données de l'essai clinique KEYNOTE-355 et celles de l'étude en vie réelle utilisée (i.e. KANTAR Health).</li> </ul>	<p>Mineure</p> <p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>jusqu'à progression (RDCR +42,1%), pas de durée maximale de traitement (RDCR +7,5%), pas de prise en compte des événements indésirables (RDCR +2,0%), pas de prise en compte des traitements post-progression (RDCR +2,7%).</p>		

### Validation

<p>– <b>Validation technique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérification des valeurs d'entrée par rapport aux documents sources ;</li> <li>• Test de la fonctionnalité de tous les menus et vérification du caractère plausible des résultats ;</li> <li>• Exécution de toutes les analyses de sensibilité et vérification de la cohérence des résultats.</li> </ul> <p>– <b>Validation Interne :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen du modèle par un groupe d'experts (huit oncologues, deux économistes de la santé) ;</li> <li>• Examen du cadre conceptuel, des hypothèses et des résultats du modèle.</li> </ul> <p>– <b>Validation externe :</b></p> <p>Les publications suivantes sont utilisées dans la validation externe de la survie globale du bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-355 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• études intégrant des analyses de la cohorte française ESME sont mentionnées : Deluche et al (2020) et Grinda et al (2021) ;</li> <li>• étude mentionnée par le laboratoire Roche dans le cadre du dépôt du dossier d'efficacité d'atezolizumab dans le cancer du sein triple négatif.</li> </ul>	<p>– L'exercice de validation externe se fonde sur les publications récentes intégrant des données françaises du bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-355 sur la survie globale. L'industriel utilise des taux de SG à plusieurs temps (ex. 6 mois, 12 mois, 18 mois) dans la publication de Deluche et al (2020) qui sont assez comparables à ceux du bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-355. Toutefois, l'exercice de validation est sujet aux interrogations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'industriel ne justifie pas l'absence des comparaisons des données de SSP du bras chimiothérapie à celles de la littérature. Une discussion sur l'incertitude liée à la validation externe de ce résultat de survie aurait dû être faite.</li> <li>• les valeurs des taux de SG dans la publication de Grinda et al (2021) n'ont pas été reportées (<i>a minima</i> les valeurs graphiques estimées). L'industriel reporte seulement les bornes inférieure et supérieure du taux de SG de la médiane (en mois) et le taux de SG à 5 ans.</li> </ul> <p>L'industriel a utilisé les données publiées de la SG de la cohorte ESME (Deluche et al, 2020) dans l'exercice de validation externe. Compte tenu de l'incertitude sur l'horizon temporel (entre 7 et 10 ans) et la variabilité du RDCR observée dans les analyses de sensibilité en scénario sur les paramètres de survie (cf. Analyse critique Estimation et extrapolation des courbes de survie), l'industriel aurait pu réaliser un exercice de calibration de la SG à partir des données d'ESME. L'absence de cet exercice aurait dû être argumentée.</p> <p>– L'absence d'une comparaison des résultats du modèle avec des évaluations économiques publiées dans la littérature est justifiée. Au-delà de l'absence de comparaison de la SG reportée dans l'avis économique atezolizumab portant sur le triple cancer du sein (bien justifiée), l'industriel aurait pu, par exemple, comparer (ou discuter) les hypothèses de modélisation et les autres résultats de santé (ex. QALY) aux évaluations économiques portant sur des indications similaires (ex. atezolizumab).</p>	<p>Importante</p>
--	---	-------------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
-------------------------------------	------------------------	---------

### Estimation des scores d'utilité

#### Sources de données et de valorisation des utilités :

- Recueil de données sur la population des patients de l'essai KEYNOTE-355 dont les tumeurs expriment CPS $\geq$ 10 via le questionnaire EQ-5D-3L.
- Valorisation fondée sur la matrice française (Chevalier et al, 2013).
- Désutilité liée aux EI estimée à partir des données de l'essai KEYNOTE-355 dont les tumeurs expriment CPS $\geq$ 10 (cf. sous-paragraphe suivant).

#### Méthode d'estimation des scores d'utilité :

- Un modèle linéaire mixte est ensuite utilisé pour :
  - déterminer les scores d'utilité associées à ces deux catégories ;
  - et ensuite par différence entre ces 2 catégories (pour l'état SSP), la désutilité associée à la survenue d'un EI de grade 3-4. Cette désutilité est appliquée à chaque EI, pour tous les comparateurs inclus dans le modèle.
- Scores d'utilité indépendants du traitement reçu : la moyenne des scores associés à chaque traitement par état est retenue.

#### Scores d'utilité estimés

État ou événement	Valeur d'utilité	IC95%
Pré-progression	0,738	0,710 – 0,766
Avec EI (Grade $\geq$ 3)	0,701	0,669 – 0,733
Sans EI (Grade $\geq$ 3)	0,753	0,724 – 0,782
Post-progression	0,621	0,588 – 0,654

Analyses de sensibilité : utilité en fonction du délai avant décès (RDCR -1,3%), scores d'utilité de la population totale de KN-355 (RDCR -0,2%), scores d'utilité de l'avis CEESP d'atezolizumab (RDCR +9,7%)

- La justification de l'absence de la collecte du questionnaire EQ-5D-5L dans l'essai KEYNOTE-355 est acceptable : au moment du début du recrutement (date de la visite de la première patiente inclus dans l'essai KEYNOTE-355) au 1er août 2016, le questionnaire EQ-5D-5L n'était pas recommandé.
- Les sources de données sur les utilités et leur valorisation (matrice française) sont clairement présentées.
- Dans l'analyse de référence, la justification de l'utilisation d'un modèle mixte au lieu d'un calcul brut des scores d'utilité (sans ajustement via un modèle statistique) n'est pas étayée. Une spécification d'un modèle mixte à mesures répétées permettant de prendre en compte les corrélations intra-patients dans l'estimation n'est pas mentionnée et le code du modèle n'est pas fourni. Par ailleurs, l'utilisation d'une valeur moyenne des scores d'utilité (i.e. score d'utilité indépendant du bras comparé n'a pas été statistiquement justifiée). Une analyse de sensibilité en scénario incluant des scores d'utilité par bras de traitement aurait pu être réalisée.
- La distinction d'un état pré-progression sans versus avec EI de grade 3-4 explore le calcul d'une désutilité associée aux EI à l'aide des questionnaires recueillis chez les patients de l'essai KEYNOTE-355. Elle permet d'éviter un double comptage des désutilités associées aux EI en additionnant cette désutilité estimée au score d'utilité relatif à l'état SSP sans survenue des EI de grade 3-4. Cette approche est acceptable.
- Toutefois :
  - selon l'industriel (rapport technique, page 132) : « Il n'était pas prévu au protocole d'administrer le questionnaire EQ-5D au moment d'un événement indésirable si la date d'achèvement d'un questionnaire EQ-5D se situait entre la date de début et la date de fin de tout effet indésirable de grade 3+, celui-ci était considéré comme un questionnaire collecté « au cours d'un événement indésirable » de grade 3 ou 4 ». Aucune documentation fournie par l'industriel ne permet de savoir avec certitude si le questionnaire a bien été collecté au cours de la survenue d'un EI de grade 3-4.

Mineure

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malgré la demande formulée lors de l'échange technique, aucune analyse de sensibilité utilisant l'approche standard n'a été conduite, c'est-à-dire en utilisant le score d'utilité associé à l'état SSP sans distinction des EI 3-4, et en appliquant, si nécessaires, des désutilités issues de la littérature (aux patients n'ayant pas eu d'EI pendant le remplissage du questionnaire). Par ailleurs, les valeurs d'utilité de l'avis d'atezolizumab ont été utilisés dans l'analyse de sensibilité en scénario, sans tenir compte des désutilités intégrés dans cet avis.</li> <li>– La désutilité associée aux EI 3-4 dans l'état SSP à partir des données de l'essai KEYNOTE-355 est applicable aux EI quel que soit leur nature. Dans la littérature on dispose d'un recul sur les estimations des désutilités montrant une certaine hétérogénéité et gradation des désutilités selon la nature et la gradation de la sévérité de l'EI. L'industriel ne compare pas cette approche d'estimation des désutilités aux approches disponibles dans la littérature portant notamment sur l'indication évaluée.</li> </ul>	

#### Estimation des coûts

Ressource	Coût unitaire	Sources		
<b>Coût d'acquisition</b>			– La présentation des catégories de coûts et leur valorisation est claire.	Aucune
Pembrolizumab	2 647,04 €	Liste en sus		
<b>Coût d'administration</b>				
Administration par voie IV	402,86 €	ENC (GHM « 28Z07Z - Chimiothérapie pour tumeur, en séances »)		
<b>Coûts de suivi</b> : consultations médicales, actes de biologie et actes techniques (voir Tableau 31, Tableau 32 et Tableau 33)				
<b>Coût des traitements ultérieurs</b>				
Capéciabine	146,90 € boîte de 120 comprimés	BdM-IT		

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Eribuline	168,59 €			
<b>Coûts liés aux événements indésirables</b> : voir Tableau 34				
<b>Fin de vie</b>	6 967,89 €	ENC « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte »		
<b>Transport</b>	115,80 €	Rapport cour des comptes 2019		
<i>Analyses de sensibilité : pas de prise en compte de l'intensité de la dose relative (RDCR +9,9%), prise en compte du coût du test PD-L1 pour pembrolizumab (+0,2%)</i>				

#### Analyse de l'incertitude

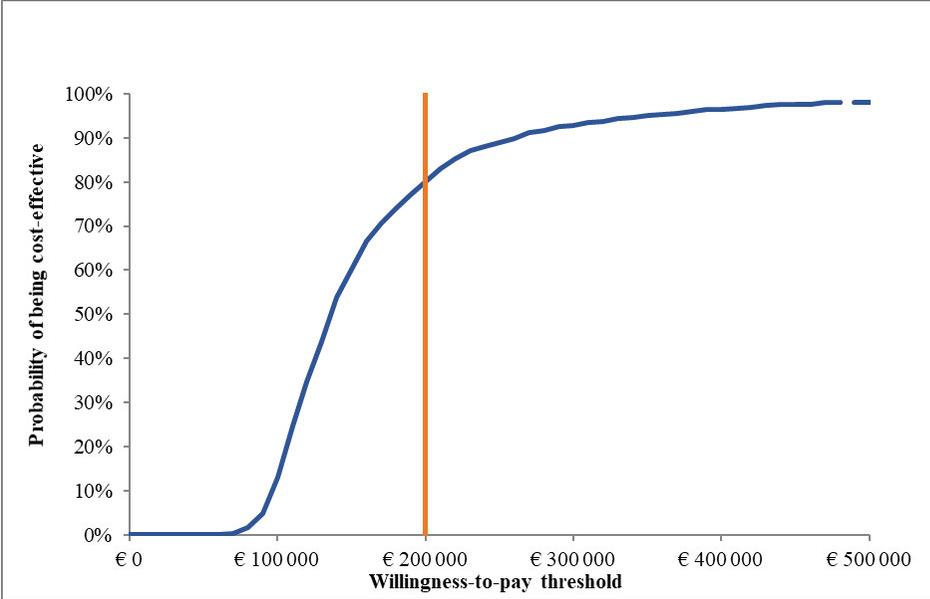
- **Analyse déterministe sur la variabilité des bornes des paramètres** :
  - Bornes : bornes des IC95% ou bornes arbitraires (+/- 20%).
  - Variables prises en compte : poids, probabilités de transition, scores d'utilité, coûts (cf. Tableau 43)
- **Analyses déterministes en scénario** :
  - Choix structurants : ex. horizon temporel, taux d'actualisation (cf. Tableau 46)
  - Choix et hypothèse de modélisation : hypothèses d'extrapolation, sources d'estimation des scores d'utilité, variation du prix (cf. Tableau 46)
- **Analyse probabiliste** (liste des variables incluses, cf. Tableau 45) :
  - Simulations Monte Carlo : 1000 itérations.
  - Paramètres des fonctions paramétriques :
    - Efficacité : distribution normale multivariée ;
    - Nombre d'EI : distribution log-normale ;
    - Scores d'utilité : distribution Beta ;
    - Coûts : distribution log-normale.

- La description des méthodes utilisées pour les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est claire.
- L'analyse de sensibilité en scénario relatif à un horizon temporel de 7 ans (demandée lors de l'échange technique) n'a pas été fournie.
- La désutilité relative à la survenue des EI de grade 3-4 estimée à partir de l'étude KEYNOTE-355 n'a pas été testée dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Mineure

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

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
<b>Résultats</b>						<p>La probabilité de 80% pour pembrolizumab + chimiothérapie d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 200 000 €/QALY.</p> <p><b>Courbe d'acceptabilité</b></p> 
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Chimiothérapie	34 026	1,43	2,12			
Pembro-lizumab + chimiothérapie	105 686	1,94	2,79	106 275	138 765	
<b>Variation du RDCR en fonction du prix</b>						<p>– Variation des bornes des paramètres qui affectent la variabilité du RDCR (toutes choses égales par ailleurs) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>paramètres des fonctions de distributions paramétriques de la survie globale : le RDCR varie de -29% à +89% ;</li> <li>scores d'utilité à l'état survie sans progression : le RDCR varie de -10,2% à +12,8% pour le bras pembrolizumab + chimiothérapie et de -8,9% à +10,8% pour le bras chimiothérapie.</li> </ul>
Variation du prix	Différentiel de coût (en €)	RDCR (€/QALY)	% variation par rapport à l'AR	Analyse de référence (AR) : 30 017 €/QALY		
Réduction de 25%	<b>54 167</b>	<b>104 891</b>	<b>- 24,4%</b>			
Réduction de 40%	<b>43 671</b>	<b>84 567</b>	<b>- 39,1%</b>			

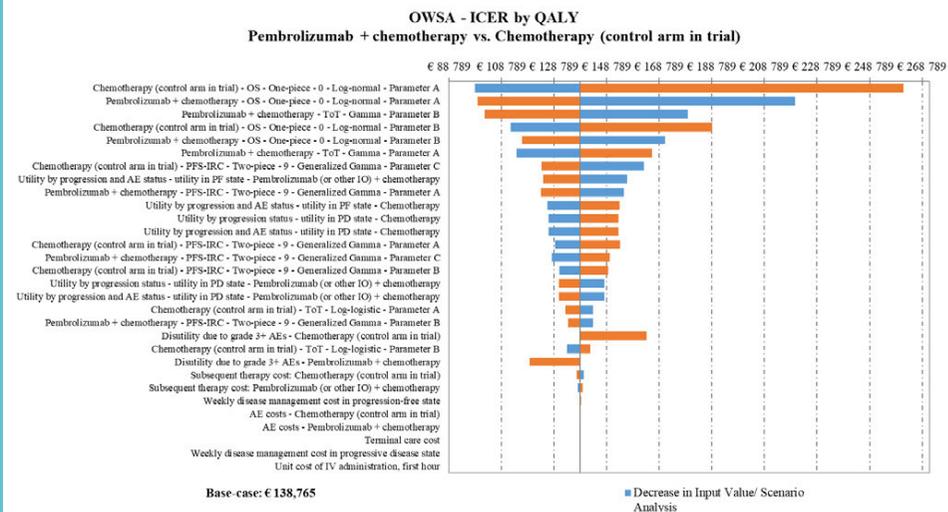
Réduction de 50%

36 674

71 018

- - 48,8%

### Diagramme Tornado



### Analyses de sensibilité en scénario :

Scénarios (analyse de référence : RDCR = 138 765 €/QALY)	RDCR de pembrolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie (€/QALY)	Variation par rapport à l'AR
Durée de traitement jusqu'à progression	197 182	+42,1%
Absence de prise ne compte de la dose relative	152 494	+9,9%
Scores d'utilité issus de l'avis CEESP d'atezolizumab	152 213	+9,7%
Extrapolation de la SG par la loi gamma généralisée	115 522	-16,7%

### 3.3. Analyse d'impact budgétaire (AIB) : synthèse de l'analyse critique

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de pembrolizumab en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq 10</math> et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique, sur un horizon temporel de 3 ans et selon la perspective de l'assurance maladie obligatoire</p>	Conforme.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire (AMO).	Conforme.	Aucune
<p><b>Horizon temporel</b> : 3 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'année 1 débute à la publication de l'inscription de pembrolizumab sur la liste en sus de la tarification à l'activité dans l'indication concernée par la demande.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selon l'industriel, l'horizon temporel retenu est justifié par :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• les nombreux développements en cours : un exemple décrivant la liste des essais en cours de développement de plusieurs laboratoire pharmaceutiques concurrents est donné.</li> <li>• La vitesse (rythme) de pénétration attendue de l'association pembrolizumab + chimiothérapie sur le marché :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- un taux de pénétration très rapide de l'association pembrolizumab + chimiothérapie est attendu sur le marché avec un taux estimé à [REDACTED] dès l'année 2 ;</li> <li>- l'industriel présente d'autres justifications telles que le retrait d'AMM aux Etats-Unis d'atezolizumab, qui place l'association pembrolizumab + chimiothérapie comme seul traitement recommandé dans les recommandations internationales du NCCN2 en première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS <math>\geq 10</math>.</li> </ul> </li> <li>• L'identification de ce choix dans de nombreux avis économiques de pembrolizumab et d'autres produits relevant de l'oncologie métastatique.</li> </ul> </li> </ul>	Aucune

<sup>2</sup> Recommandations NCCN, mises à jour en septembre 2021

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le choix retenu pour l’horizon temporel est acceptable si on se réfère à la 1ère et la 3<sup>e</sup> justification. Les scénarios attendus confortant l’hypothèse d’une forte pénétration de pembrolizumab sur le marché restent en partie incertains en l’absence de données en vie réelle confortant son bénéfice clinique et de tolérance par rapport à ses comparateurs.</li> </ul>	
<b>Actualisation :</b> Résultats de l’AIB non actualisés	Conforme.	Aucune
<b>Population d’analyse :</b> Patients adultes atteints d’un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n’ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Conforme.</li> <li>– La population d’analyse est identique à celle de l’analyse de l’efficacité.</li> </ul>	Aucune
<b>Scénarios comparés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scénario sans pembrolizumab en association à la chimiothérapie.</li> <li>• Scénario avec pembrolizumab en association à la chimiothérapie.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les traitements inclus dans les 2 scénarios de comparaisons reposent notamment sur l’étude de marché Kantar-MSD menée d’octobre à décembre 2020.</li> <li>– Selon cette source de données, les protocoles les plus utilisés en pratique courante sont présentés dans le Tableau 54.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– L’intégration de l’association du bevacizumab + paclitaxel dans l’AIB pourrait être recevable sous réserve que les données d’efficacité associées à cette association soient, a minima, méthodologiquement acceptables (même si elles sont entachées d’incertitude). Toutefois l’industriel :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne discute pas le manque de robustesse de ces données d’efficacité relatives à bevacizumab + paclitaxel qui sont issues d’analyses exploratoires dont la qualité méthodologique pose problème (cf. <b>analyse critique des stratégies comparées dans l’analyse de l’efficacité</b>).</li> <li>• Ne réalise pas une analyse de sensibilité sans prise en compte de l’association bevacizumab + paclitaxel malgré la demande formulée en échange technique « L’intégration du bevacizumab + paclitaxel dans l’analyse de référence de l’impact budgétaire (ou autre analyse) doit être faite en lien en réponse aux questions 7 et 8, compte tenu des limites identifiées portant sur la prise en compte de ce comparateur. Il est attendu une analyse en scénario sur le choix qui ne sera pas retenu en analyse de référence ».</li> </ul> </li> </ul>	Importante

## Population cible

- Les sources de données et les étapes de calcul de la population cible sont données dans le tableau suivant :

Population cible avant l'arrivée de bevacizumab + paclitaxel	Données et estimations	Source de données
Cancer du sein	58 459	Defossez G et al. (Defossez G, 2019)
Stade métastatique au diagnostic	10% : 5846	Avis d'experts
Stade localisé au diagnostic	90% : 52613	Avis d'experts
Progression vers un stade métastatique	[25%-30%] [13 153 ; 15784]	O'Shaughnessy et al (O'Shaughnessy, 2005). et deGupta GK et al. (Gupta GK, 2020)
Cancer du sein métastatique triple négatif	14,3% [2 717 ; 3093]	Grinda T et al. (Grinda T, 2021)
Tumeurs exprimant PD-L1 CPS ≥ 10	[1 035 ; 1180] 38,1%	Etude KEYNOTE-355

- L'estimation des nouveaux cas du cancer du sein en France en 2018 est recevable. Elle est fondée sur des données assez récentes publiées par des institutions publiques telles que santé publique France en 2019 et utilisées dans des avis CT et CEESP.
- Dans l'estimation de la population cible, l'industriel se fonde :
  - sur un avis d'expert pour estimer la proportion des patients qui seraient d'emblée diagnostiqués. La documentation de l'industriel se fonde sur la comparaison de cette proportion avec des données issues des avis CT de TUKYSA, LYNPARZA et CAELYX. Au-delà de l'incertitude associée à l'opinion d'un seul expert clinique interrogé, la proportion de 10% estimée par ce dernier est comprise entre 5% et 12% selon ses sources mais son choix n'est pas argumenté. A minima, une analyse de sensibilité en scénarios portant sur ces 2 valeurs aurait dû être réalisée. L'effectif de la population cible est un paramètre qui explique la variabilité de l'impact budgétaire estimé par l'industriel (cf. impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude).
  - l'étude KEYNOTE-355 a été utilisée pour documenter la proportion des patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS > 10, compte tenu de l'absence de données en France. Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite sur cette hypothèse, l'incertitude autour de ce choix n'est donc pas explorée.
- La justification de l'absence de l'association bevacizumab + paclitaxel + carboplatine dans les scénarios de comparaison de l'AIB est recevable. Le protocole bevacizumab + paclitaxel + carboplatine est utilisé chez 12,44% des patients. Même si, selon l'étude KANTAR Health réalisé par l'industriel, il ne semble pas être un traitement en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du mCSTN. Son impact sur l'impact budgétaire estimé n'a pas été discuté par l'industriel.

Importante

Mineure

- Projections de la population cible sur l’horizon temporel de l’impact budgétaire
  - l’estimation de la population cible repose sur une incidence estimée pour l’année 2018
  - la population cible incidente est supposée croissante sur l’horizon temporel retenu en considérant un taux d’évolution annuel de l’incidence du cancer du sein publié par l’INCa, estimée à +0,6% par an).

Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3
Analyse de référence	1 134	1 140	1 147
Analyse de scénario – borne basse	1060	1067	1073
Analyse de scénario – borne haute	1207	1214	1222

## Modèle de l'AIB

Le modèle d'impact budgétaire est un modèle de cohortes incidentes. Il se fonde sur des cohortes successives de patients qui vont initier un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour un CSTN métastatique et dont la progression sera différente des patients toujours sous traitement dans le cadre de leur 1<sup>ère</sup> ligne initiée l'année précédente (cf. schéma analytique du modèle, Figure 14)

– Le choix d'un modèle à cohortes incidentes successives est justifié et acceptable même si un modèle prévalent-incident aurait pu être également proposé.

Aucune

## Parts de marché et détermination des populations rejointes

### Parts de marché

#### Sources de données

- Scénario sans pembrolizumab : l'estimation des parts de marché s'est appuyée sur ces données d'utilisation de l'étude Kantar pour reproduire le poids des thérapies de mêmes classes.
- Scénario avec pembrolizumab : l'estimation des parts de marché est fondée sur les bénéfices comparatifs observés du produit dans l'essai clinique KEYNOTE-355 (efficacité, tolérance et qualité de vie) permettant une vitesse de pénétration attendue et rapide de pembrolizumab sur le marché dès l'année 2.

#### – Répartition des parts de marché

	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Scénario sans pembrolizumab + chimiothérapie</b>			
Chimiothérapie seule	■	■	■
Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■
<b>Scénario avec pembrolizumab + chimiothérapie</b>			
Pembrolizumab + chimiothérapie	■	■	■
Chimiothérapie seule	■	■	■

– L'estimation des parts de marché du scénario avec pembrolizumab est principalement fondée sur les mêmes arguments portant sur la vitesse de pénétration de ce produit sur le marché et justifiant un horizon temporel de 3 ans. Les limites mentionnées dans l'analyse critique de l'horizon temporel sont également valables dans l'estimation des parts de marché relative au scénario avec pembrolizumab.

Aucune

## Bevacizumab + paclitaxel

Analyse de sensibilité : variation des parts de marché (IB variant de -9,5% à +5,2%)

### Données cliniques mobilisées

- Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire sont issues des extrapolations du modèle d'efficacité.
  - la durée passée en survie sans progression : estimée en utilisant les courbes de SSP des traitements de 1ère ligne ;
  - la probabilité de décès : estimée en utilisant les courbes de SG des traitements de 1ère ligne ;
  - les durées moyennes des traitements de 1ère ligne : estimées par des moyennes restreintes trimestrielles sur la base des extrapolations paramétriques des SSP Les données d'incidence des EI retenus dans le modèle : toutes causes de grade 3-4, qui sont survenus chez au moins 1% des patients dans l'un des bras de l'essai clinique KEYNOTE-355.

Analyse de sensibilité : durée maximale de traitement pour pembrolizumab (IB +6,2%), pas de prise en compte des traitements post-progression (IB +0,6%), utilisation de la durée de traitement de l'essai KN-355 (IB -18,8%)

- Le choix des courbes de SSP (plutôt que celles de la durée de traitement, ToT) pour estimer les durées moyennes de traitement des traitements en 1ère ligne est justifiée par l'adoption d'une approche permettant d'avoir une approche homogène avec le protocole bevacizumab + paclitaxel pour lequel la ToT n'est pas disponible. Cette approche est conservatrice et acceptable.
- Toutefois, au-delà du fait que l'industriel ne justifie pas l'absence des données portant sur la courbe ToT pour l'association bevacizumab + paclitaxel, les données de survie relatives à cette association sont fragiles à cause du manque de robustesse des analyses exploratoires (cf. **analyses critiques des comparateurs « analyse de l'efficacité » et « des scénarios à comparer de l'impact budgétaire »**).

Aucune

### Coûts pris en compte

- Les postes de coûts considérés sont comparables à ceux considérés dans l'analyse de l'efficacité (les détails sont donnés dans **le complément C**) :
  - les coûts d'acquisition des traitements pour molécules hors-GHS (pré-progression et post-progression) ;
  - les coûts d'administration des traitements (pré-progression et post-progression)
  - les coûts liés au transport en lien avec l'administration, la prise en charge des EI et la fin de vie ;
  - les coûts du test PDL1 ;
  - les coûts de suivi de la pathologie (ex. les coûts liés aux consultations médicales, aux actes techniques et aux actes de biologie médicale.) ;
  - les coûts de prise en charge des EI ;
  - les coûts de fin de vie
- La mesure des ressources consommées est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et leur valorisation repose sur la perspective de l'AMO.

- Les coûts pris en compte font l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée dans le cadre de l'analyse de l'efficacité.
- Les coûts du test PDL1 sont pris en compte dans l'AIB contrairement à l'analyse de l'efficacité.

Aucune

Analyse de sensibilité : prise en compte de l'intensité de dose à 100% (IB +10,7%)

## Analyses de sensibilité

### Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle

- Paramètres : coûts (administration, EI, fin de vie), la population cible.
- Choix des bornes : IC95% ou à défaut bornes arbitraires de +/- 10%.

### Analyses de sensibilité en scénario

Plusieurs analyses de sensibilité en scénarios ont été réalisées :

- la taille de la population cible ;
- non prise en compte des traitements post-progression
- non prise en compte des EI ;
- intensité de dose (100 % pour tous les traitements) ;
- Non prise en compte de la durées maximales de traitement pour pembrolizumab
- durée de traitement (utilisation de la ToT de l'issue Clinique KEYNOTE-355)
- Les parts de marché de pembrolizumab (4 scenarios) ;
- le coût d'acquisition de pembrolizumab (prix PPTTC, en vigueur) : -25%, -40% et -50%.

- Les différents coûts associés aux EI et au suivi de la pathologie ne sont pas présentés dans le tableau des analyses de sensibilité déterministes.
- Le graphique du diagramme de Tornado n'est pas clair.

Aucune

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude			
<b>Population rejointe</b>						<b>Analyse déterministe</b>			
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	– La variation des bornes de la population cible fait varier l'impact budgétaire cumulé à 3 ans de manière proportionnelle (entre -6,5 et +6,5%).			
<b>Scénario SANS pembrolizumab en association à la chimiothérapie</b>						<b>Diagramme de Tornado</b>			
Population rejointe	Chimiothérapie seule	■	■	■	■				
	Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■	■				
	Total	■	■	■	■				
<b>Scénario AVEC pembrolizumab en association à la chimiothérapie</b>									
Population rejointe	KEYTRUDA + chimiothérapie	■	■	■	■	<b>Analyses de sensibilité sur la variation du prix de Bevacizumab</b>			
	Chimiothérapie seule	■	■	■	■				
	Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■	■				
	Total	■	■	■	■				
						PPTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire	
						2 647,04 €	■	/	
						1 985,28 €	■	- 26,2%	
						1 588,22 €	■	- 42,0%	
						1 323,52 €	■	- 52,5%	

## Impact budgétaire

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	■	■	■	■
IB lié aux coûts d'administration	■	■	■	■
IB lié aux coûts de transport	216 067	832 380	1 457 631	2 506 077
IB lié aux coûts des Els	1 056 512	1 252 454	1 259 969	3 568 934
IB lié aux coûts de suivi	71 745	357 592	658 555	1 087 893
IB lié aux coûts des traitements post-progression	-309 970	-458 734	-361 530	-1 130 234
IB lié aux coûts de fin de vie	-139 814	-410 074	-488 802	-1 038 690
IB lié aux coûts de testing	166 618	167 618	168 624	502 859
IB total	■	■	■	■

## Analyses de sensibilité en scénario

Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur l'intensité de dose, population cible et pénétration de l'association pembrolizumab + :

Paramètre étudié	Scénario	Impact budgétaire cumulé sur 3 ans	Variation
Intensité de dose	100% pour tous les traitements	■	+10,7%
Population cible	Borne haute : 1 209 en année 1 1 216 en année 2 1 223 en année 3	■	+6,5%
Pénétration très rapide sur le marché de pembrolizumab + chimiothérapie	pembrolizumab + chimiothérapie : ■ Bevacizumab + paclitaxel : ■ Polychimiothérapie à base de carboplatine : ■ Taxanes en monothérapie : ■	■	+5,2%

# 4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

## 4.1. Choix structurants

### 4.1.1. Comparateurs

Tableau 6. Options thérapeutiques envisagées dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Options thérapeutiques	Recommandation HAS - société savantes	Taux d'utilisation Kantar Health (octobre-décembre 2020) N= 394	Prise en compte dans l'analyse d'efficience	Prise en compte dans l'analyse d'impact budgétaire	Justification
<b>PACLITAXEL monothérapie</b>	HAS : SMR important et AMSR V par rapport au TAXOL - ESMO - NCCN	10,66%	Oui	Oui	Données cliniques disponibles, recommandé et utilisé en pratique courante
<b>PACLITAXEL + anthracyclines</b>		0,25%	Non	Non	Données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>PACLITAXEL + carboplatine</b>	Non	11,68%	Non	Non	Non recommandé par les sociétés savantes et données cliniques non disponibles. Compte-tenu du fait, qu'aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les polychimiothérapies à base de carboplatine, les données de l'association carboplatine + gemcitabine, issues de l'essai KEYNOTE-355 et extrapolées dans le modèle médico-économique, sont utilisées pour représenter les polychimiothérapies à base de sels de platine.
<b>DOCETAXEL + anthracyclines</b>	HAS : SMR important et ASMR V par rapport au TAXOTERE ESMO - NCCN	0,51%	Non	Non	Données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>DOCETAXEL monothérapie</b>	Non	7,36%	Non	Non	Données cliniques disponibles dans une population asiatique seulement.

					Compte-tenu du fait, qu'aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les taxanes, les données de, issues de l'essai KEYNOTE-355 et extrapolées dans le modèle médico-économique, sont utilisées pour représenter les taxanes en monothérapie.
<b>DOCETAXEL + olaparib</b>	Non	1,02%	Non	Non	Non recommandé par les sociétés savantes et données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>DOCETAXEL + cyclophosphamide</b>	Non	0,25%	Non	Non	Non recommandé par les sociétés savantes et données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>DOXORUBICINE</b>	HAS ; SMR important et ASMR V par rapport à ADRABLISTINE ESMO - NCCN	0,51% en association au cyclophosphamide 0,25% en association au 5-FU + cyclophosphamide.	Non	Non	Données cliniques non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.  L'utilisation marginale des anthracyclines au stade localement récurrent non résécable ou métastatique est cohérente avec les recommandations qui préconisent cette option chez les patients naïfs de ce traitement. Or, les anthracyclines sont particulièrement utilisées à des stades précoces (92% des patients traités au stade néoadjuvant et 58% des patients traités au stade adjuvant, selon l'étude KANTAR) et disposent d'une dose maximale cumulée à vie. Pour ces raisons, un retraitement par anthracyclines ne semble pas envisagé ou alors en deuxième intention lorsque la dose maximale cumulée n'a pas été dépassée à des stades précoces.
<b>DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE</b>	HAS : SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique	-	Non	Non	
<b>DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE + carboplatine</b>	Non	1,02%	Non	Non	

<b>EPIRUBICINE</b>	HAS ; SMR important et ASMR V par rapport à FARMORUBICINE  ESMO - NCCN	1,52% en association au 5-FU + cyclophosphamide  1,02% en association au cyclophosphamide  0,25% en association au 5-FU + cyclophosphamide + olaparib  0,25% en association au paclitaxel + bevacizumab + cyclophosphamide  0,25% en association au paclitaxel + cyclophosphamide	Non	Non	
<b>GEMCITABINE</b>	HAS ; SMR important et ASMR V par rapport à GEMZAR  ESMO - NCCN	9,64% en association au carboplatine	Oui	Oui	Données cliniques disponibles en association dans la population de l'indication : bras contrôle de l'essai clinique KN-355
		0,51% en monothérapie	Non	Non	Données cliniques comparatives non disponibles en monothérapie dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>OLAPARIB</b>	HAS ; SMR important et ASMR V par rapport à la mono-chimiothérapie (capecitabine, vinorelbine ou éribuline)  ESMO - NCCN	0,25%	Non	Non	Données cliniques non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale et choix conservateur compte-tenu du coût des PARPi.  L'utilisation marginale des PARPi peut s'expliquer par la faible fréquence de la mutation germinale BRCA1/2 dans le mCSTN (5-10%) ; il est attendu que l'utilisation reste marginale dans la population de l'indication pour les raisons suivantes :
<b>TALAZOPARIB</b>	HAS ; SMR important et ASMR V par rapport à la mono-chimiothérapie (capecitabine, vinorelbine, éribuline ou gemcitabine)	2,03%	Non	Non	l'absence d'un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale de ces traitements ;

	ESMO - NCCN				chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1, la mutation germinale BRCA1/2 est faiblement exprimée (7,4%) (29) ; l'opportunité pour le clinicien de proposer les PARPi en 2ème intention ;
<b>CAPECITABINE + taxanes</b>	HAS ; SMR important et ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle	1,01%	Non	Non	Données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>CAPECITABINE monothérapie</b>	ESMO - NCCN	3,55%	Non	Non	Données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>ERIBULINE</b>	Hors AMM ESMO - NCCN	2,79%	Non	Non	Données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>VINOURELBINE</b>	HAS ; SMR important et ASMR V par rapport à NAVELBINE ESMO - NCCN	0,25%	Non	Non	Données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact attendu compte-tenu de l'utilisation marginale.
<b>BEVACIZUMAB + paclitaxel</b>	HAS ; SMR faible et ASMR V ESMO - NCCN	22,08%	Oui	Oui	Données cliniques partiellement disponibles dans la population de l'indication (i.e. SSP seulement): essai clinique E2100 Inclusion à partir d'hypothèse réalisée sur la SG, considérant la SG équivalente entre les patients atteints d'un cancer du sein quel que soit le sous-type et les patients atteints d'un cancer du sein triple négatifs
<b>BEVACIZUMAB + paclitaxel + carboplatine</b>	Non	12,44%	Non	Non	Non recommandé par les sociétés savantes et données cliniques non disponibles. Ce protocole n'a jamais été testé en 1ère ligne de traitement du mCSTN. Il s'agit du standard de traitement des carcinomes ovariens sévères de haut grade et l'un des régimes utilisés dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Selon l'avis de l'expert clinicien du comité scientifique, cette pratique relève de la liberté du praticien dans le choix du traitement.

<b>ATEZOLIZUMAB</b>	HAS SMR insuffisant ESMO - NCCN	7,36% en association au paclitaxel 1,02% en association au carboplatine + paclitaxel 0,25% en association au nab-paclitaxel	Non	Non	L'utilisation reportée est liée à l'ATU de cohorte délivrée en août 2019 en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résecable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 supérieure ou égale à 1% et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Considérant le retrait de la demande d'AMM du laboratoire Roche dans l'indication concernée par l'ATU en association au paclitaxel "du fait des résultats négatifs de l'étude IMpassion 131", l'avis défavorable de la CT et un courrier des ministres en date du 5 août 2021 "portant refus d'inscription de Tecentriq*" sur la liste des spécialités agréées aux collectivités en association au nab-paclitaxel, la prise en charge du traitement a pris fin le 11 août 2021 au titre de son ATU.
---------------------	------------------------------------	---	-----	-----	--

Tableau 7. Synthèse des données disponibles – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

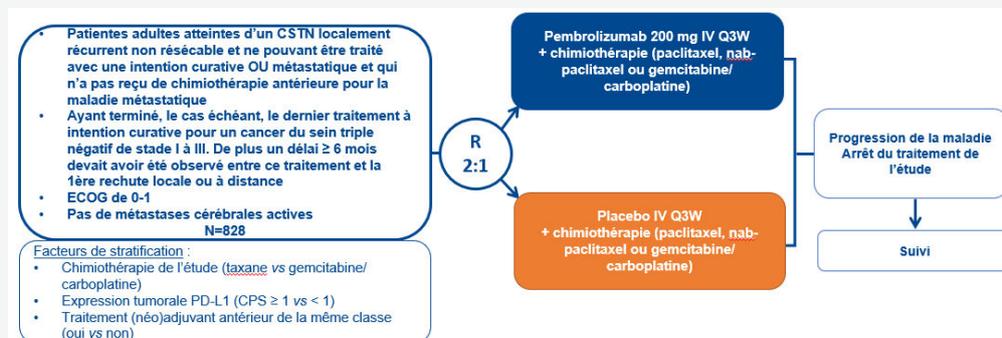
<b>Référence</b>	<p><b>Etude KEYNOTE-355</b></p> <p><b>A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy versus Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer</b></p>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02819518
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (dans la population totale de l'étude ainsi que chez les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq 1$ et $\geq 10$ ).
<b>Type de l'étude</b>	<p>Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en 2 parties (partie 1 : test de tolérance ; partie 2 : étude de phase III), comparant pembrolizumab en association à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel ou nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine) versus cette même chimiothérapie seule.</p> <p>La randomisation était centralisée et réalisée par blocs de 6 selon un ratio (2:1), à l'aide d'un serveur vocal interactif avec un site internet sécurisé, et était stratifiée selon les critères suivants :</p> <p>chimiothérapie de l'étude (paclitaxel ou nab-paclitaxel versus gemcitabine/carboplatine),</p> <p>taux d'expression de PD-L1 (CPS <math>\geq 1</math> versus CPS <math>&lt; 1</math>),</p> <p>traitement antérieur par une chimiothérapie (néo)adjuvante de la même classe que la chimiothérapie de l'étude (oui versus non).</p> <p>Seules les données relatives à la partie 2 de l'étude, soit l'étude de phase III, seront présentées dans ce dossier.</p>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Début du recrutement (1ère visite de la 1ère patiente) : 01 août 2016</p> <p>Dernière visite de la dernière patiente : 15 juin 2021</p> <p>Date de l'extraction des données pour la 2ème analyse intermédiaire (analyse principale de la SSP) : 11 décembre 2019</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse finale (analyse principale de la SG) : 15 juin 2021</p> <p>Etude conduite dans 251 centres dans 29 pays : Allemagne (13 centres), Argentine (7 centres), Australie (5 centres), Belgique (4 centres), Brésil (10 centres), Canada (4 centres), Chili (6 centres), Colombie (5 centres), Corée du Sud (5 centres), Danemark (6 centres), Espagne (6 centres), Etats-Unis (49 centres), France (7 centres ayant inclus 29 patientes) Hong Kong (3 centres), Hongrie (9 centres), Irlande (3 centres), Italie (6 centres), Japon (26 centres), Malaisie (2 centres), Mexique (5 centres), Nouvelle Zélande (1 centre), Pays-Bas (3 centres), Pologne (9 centres), République Tchèque (6 centres), Royaume-Uni (10 centres), Russie (7 centres), Taiwan (6 centres), Turquie (10 centres) et Ukraine (17 centres).</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<p>Âge <math>\geq 18</math> ans ;</p> <p>Cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ne pouvant être traité avec une intention curative OU métastatique et qui n'a pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ;</p> <p>Confirmation centralisée de CSTN ;</p> <p>Avoir terminé, le cas échéant, les traitements à visée curative indiqués pour un cancer du sein triple négatif de stade I à III. Un délai <math>\geq 6</math> mois devait avoir été observé entre la fin du dernier traitement et la 1ère rechute locale ou à distance ;</p>

	<p>Avoir été traité par une anthracycline en cas de traitement (néo)adjuvant systémique antérieur (sauf en cas de contre-indication ou si les anthracyclines n'étaient pas considérées comme la meilleure option de traitement par le médecin traitant) ;</p> <p>Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1, évaluée radiologiquement par l'investigateur ;</p> <p>Score de performance ECOG de 0 ou 1;</p> <p>Espérance de vie <math>\geq</math> 12 semaines à partir de la randomisation.</p>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<p>Neuropathie de grade <math>\geq</math> 2 ;</p> <p>Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années ;</p> <p>Diagnostic d'immunodéficience ou traitement par des corticoïdes systémiques ou tout autre traitement immunosuppresseur au cours des 7 jours précédant la randomisation ;</p> <p>Cancer concomitant ayant progressé ou ayant nécessité un traitement actif au cours des 5 dernières années (à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau, des cancers épidermoïdes de la peau ayant été traités par un traitement curatif et des cancers du col de l'utérus in situ) ;</p> <p>Métastases actives du système nerveux central et/ou méningite carcinomateuse. Les patientes présentant des métastases cérébrales précédemment traitées pouvaient participer à condition d'être stables sur le plan radiologique ;</p> <p>Antécédents de pneumopathie non infectieuse nécessitant une prise en charge par des corticoïdes ou pneumopathie active ;</p> <p>Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle ou maladie active ;</p> <p>Maladie infectieuse active nécessitant un traitement systémique ;</p> <p>Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe II-IV ou d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation ;</p> <p>Antécédent de traitement immunologique ciblant le PD-1, PD-L1/PD-L2 ou un autre co-inhibiteur du récepteur de la cellule T (CTLA-4, OX-40, CD137) ou précédente participation à une étude évaluant le pembrolizumab ;</p>
<p><b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b></p>	<p>Sans objet</p>

## Schéma de l'étude

Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique sélectionnées étaient randomisées pour recevoir du pembrolizumab ou un placebo, tous deux en association à une chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine) au choix de l'investigateur (Figure 1).

Figure 1. Schéma de l'étude KEYNOTE-355



CSTN : cancer du sein triple négatif ; CPS : score positif combiné ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; IV : IntraVeineux ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; Q3W : toutes les 3 semaines ; R : Randomisation

Au cours de la phase de traitement, le statut de la maladie était suivi par imagerie aux semaines 8 ( $\pm 7$  jours), 16 ( $\pm 7$  jours) et 24 ( $-7$  jours) après la randomisation, puis toutes les 9 semaines ( $\pm 7$  jours) au cours de la première année, puis toutes les 12 semaines ( $\pm 7$  jours).

Les patientes ayant arrêté les traitements à l'étude pour des raisons autres que la progression de la maladie, ont également été suivies à la même fréquence par imagerie jusqu'à la progression de la maladie confirmée de manière centralisée, le début d'un traitement anticancéreux hors étude, le retrait du consentement, le décès ou la fin de l'étude.

Les patientes présentant une progression confirmée de la maladie ou initiant un nouveau traitement anti-cancéreux entraient dans la phase de suivi de la survie et devaient être contactés par téléphone toutes les 12 semaines ( $\pm 7$  jours), ou plus souvent si nécessaire, pour l'évaluation de la survie globale jusqu'au décès, le retrait du consentement ou la fin de l'étude.

## Traitements étudiés

Les patientes ont été randomisées selon un ratio 2 : 1 pour recevoir :

Groupe pembrolizumab + chimiothérapie

pembrolizumab : 200 mg par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (jour 1 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles, progression de la maladie ou tolérance inacceptable ;

Chimiothérapie au choix de l'investigateur selon le Tableau 8, par voie IV, jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.

Groupe chimiothérapie

Placebo : par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (jour 1 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles, progression de la maladie ou tolérance inacceptable ;

Chimiothérapie au choix de l'investigateur selon le Tableau 8, par voie IV, jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.

Tableau 8. Chimiothérapies de l'étude KEYNOTE-355

Chimiothérapie	Dose	Fréquence d'administration
Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours
Nab-paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours
Gemcitabine	1 000 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours
Carboplatine	ASC 2	

ASC : Aire Sous la Courbe

Durée de traitement

Le traitement de l'étude se poursuivait jusqu'à un maximum de 35 cycles pour le pembrolizumab/placebo ou jusqu'à (pour le pembrolizumab et la chimiothérapie) :

la progression radiographique de la maladie objectivée de manière centralisée selon les critères de réponse RECIST 1.1,

une tolérance inacceptable,

la survenue d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite de l'administration du traitement, le décès,

la décision de l'investigateur,

le retrait du consentement par la patiente,

un test de grossesse positif,

le non-respect du protocole de traitement de l'étude ou des exigences de l'étude,

la fin de l'étude,

ou pour des raisons administratives.

Aucun cross-over du groupe chimiothérapie vers le groupe pembrolizumab + chimiothérapie n'était autorisé.

Les patientes ayant obtenu une réponse complète confirmée après au moins 8 cycles de pembrolizumab/placebo (environ 6 mois), et au moins 2 cycles après la première évaluation de réponse complète pouvaient arrêter le traitement par pembrolizumab/placebo.

Aucune réduction de dose du pembrolizumab n'était autorisée.

En cas de réduction de dose pour toxicité d'un des agents de la chimiothérapie, la dose ne pouvait pas être augmentée de nouveau. Un maximum de 2 modifications de doses (si applicable) pour chaque agent composant la chimiothérapie était possible en cas de toxicité. En cas de toxicité multiple et de recommandations contradictoires, l'ajustement posologique le plus conservateur était recommandé (i.e. une réduction de dose adaptée à la toxicité la plus sévère).

Si la toxicité était liée à la fois au pembrolizumab/placebo et à la chimiothérapie, les doses de chimiothérapie devaient être réduites, interrompues ou arrêtées et le traitement par pembrolizumab ou placebo devait être interrompu ou arrêté selon la pratique clinique de chaque pays/centre. Les patientes pouvaient continuer sous pembrolizumab/placebo seul.

L'interruption temporaire de traitement pour toxicité ne pouvait excéder 4 semaines pour la chimiothérapie et 12 semaines pour le pembrolizumab/placebo.

Le traitement par le pembrolizumab/placebo pouvait également être arrêté de façon définitive en cas de survenue d'un des EI jugés liés au traitement décrits au chapitre 5.2.1.2.1 du protocole.

Enfin, il est à noter que le traitement pouvait être poursuivi à la discrétion de l'investigateur après progression confirmée si les critères suivants étaient remplis :

Absence de symptôme ou signe indiquant une progression cliniquement significative de la maladie, incluant la dégradation des paramètres biologiques, ET

Pas de dégradation du score de performance ECOG, ET

Pas de progression rapide de la maladie, ET

Pas de progression tumorale sur des localisations anatomiques critiques (e.g. compression spinale) nécessitant une prise en charge médical et/ou chirurgicale urgente.

Traitements concomitants et traitements interdits

Tous les traitements jugés nécessaires au bien-être de la patiente par l'investigateur pouvaient être administrés à la discrétion de celui-ci, conformément aux recommandations nationales, à l'exception des traitements suivants, interdits aux cours des phases de sélection et de traitement de l'étude :

Immunothérapie ou chimiothérapie non spécifiée au protocole,

	<p>Traitement expérimental autre que le pembrolizumab,</p> <p>Radiothérapie,</p> <p>Suppléments alimentaires à base d'herbes,</p> <p>Vaccins vivants et vaccins vivants atténués dans les 30 jours précédant la 1ère dose du traitement de l'étude, pendant la phase de traitement et jusqu'à 120 jours après l'arrêt du traitement de l'étude,</p> <p>Corticoïdes systémiques à des fins autres que la prise en charge des EI d'origine immunologique spécifié au protocole (chapitre 5.2.1.2.1),</p> <p>Traitements interdits en association à la chimiothérapie selon le RCP du paclitaxel, du nab-paclitaxel, de la gemcitabine et du carboplatine.</p>
<p><b>Critères de jugement principaux</b></p>	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle des groupes de traitement et définie comme le délai entre la randomisation et la date de 1ère progression de la maladie documentée selon les critères RECIST 1.1 ou du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause, selon le 1er événement.</p> <p>Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause. Les patientes dont le décès n'était pas documenté au moment de l'analyse ont été censurées à la date de la dernière évaluation de la maladie.</p> <p>Ces deux critères de jugement ont été analysés en ITT selon une analyse séquentielle hiérarchisée avec une réallocation possible du risque de première espèce sur ces critères et populations suivantes :</p> <p>Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq 10</math> (population CPS <math>\geq 10</math>).</p> <p>Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math> (population CPS <math>\geq 1</math>) ;</p> <p>L'ensemble des patientes de l'étude (population totale) ;</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Critère de jugement secondaire clé contrôlé par la stratégie de multiplicité des tests</p> <p>Taux de réponse objective (TRO) défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 dans la population totale, ainsi que dans la population CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p>Autres critères de jugement secondaires et exploratoires</p> <p>Taux de réponse objective (TRO) dans la population CPS <math>\geq 10</math>,</p> <p>Durée de la réponse définie comme le délai entre la date de la première réponse (RC ou RP) documentée et la date de progression de la maladie évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1, ou du décès de la patiente quel qu'en soit la cause, selon le 1er événement, dans la population totale, ainsi que dans les populations CPS <math>\geq 1</math> et CPS <math>\geq 10</math>,</p> <p>Taux de contrôle de la maladie défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une RC ou une RP ou une maladie stable pendant au moins 24 semaines, évaluées par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1, dans la population totale, ainsi que dans les populations CPS <math>\geq 1</math> et CPS <math>\geq 10</math>,</p> <p>Qualité de vie évaluée sur les échelles EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 et EuroQoL EQ-5D,</p> <p>Tolérance</p>
<p><b>Principaux amendements au protocole</b></p>	<p>Amendement 1 du 6 décembre 2016</p> <p>Harmonisation du critère d'exclusion de l'étude pour pneumonie avec le reste du programme de développement du pembrolizumab.</p> <p>Amendement 2 du 5 février 2018</p> <p>Ajout de recommandations pour la modification du traitement par pembrolizumab (arrêt temporaire ou arrêt définitif) en cas de myocardite, en accord avec le RCP de Pembrolizumab.</p> <p>Amendement 3 du 31 août 2018</p>

Ajustement de l'allocation de l' $\alpha$  sur les critères d'évaluation principaux et les critères d'évaluation secondaires clés afin d'allouer l' $\alpha$  initial aux hypothèses de taux de réponse objective et de permettre de tester les taux de réponse objective lors de la 1ère analyse intermédiaire indépendamment du résultat des autres hypothèses.

Modification du calendrier de la 1ère analyse intermédiaire à « environ 9 mois après la randomisation de 640 patientes » au lieu d'être déterminé par un nombre d'événements de SSP observés. La 1ère analyse intermédiaire comprend désormais l'analyse du taux de réponse objective, ainsi que des analyses intermédiaires de la SSP et de la SG.

Amendement 4 du 20 mars 2019

Modification du calendrier de l'analyse finale, déterminée à la fois par un nombre d'événements de SG observés et une durée de suivi, au lieu d'uniquement un nombre d'événements de SSP, afin d'assurer une durée de suivi suffisante au moment de l'analyse finale.

Amendement 5 du 4 octobre 2019

Les données d'études externes, y compris d'autres indications du pembrolizumab en monothérapie, ont démontré un effet thérapeutique enrichi avec l'augmentation de l'expression de PD-L1. Afin d'identifier une population qui pourrait potentiellement bénéficier davantage du pembrolizumab en association à la chimiothérapie dans le CSTN métastatique, les objectifs, les hypothèses et le plan d'analyse statistique ont été révisés pour inclure les critères de jugement principaux et secondaires chez les participants atteints de tumeurs PD-L1 positives avec CPS $\geq$ 10.

Plan d'analyses intermédiaires d'efficacité révisé et stratégie de multiplicité mise à jour pour attribuer l'alpha initial à la SSP et à la SG chez les sujets atteints de CPS $\geq$ 10 afin de permettre le test des critères de jugement principaux ajoutés.

Prolongation du temps de suivi des essais, afin d'assurer une puissance adéquate pour le test des paramètres SG et SSP dans la population CPS $\geq$ 10 plus petite.

Révision du rapport de risque, de la durée du suivi des essais et des hypothèses de taux d'abandon de la SSP pour les calculs de puissance afin de refléter les informations provenant des dernières données externes et du plan et de la stratégie d'analyse statistique mis à jour.

Calcul de puissance révisé basé sur le plan d'analyse statistique révisé.

Ajout d'une analyse de sous-groupe pour examiner les différents seuils de CPS.

## 4.2. Modélisation

### 4.2.1. Population simulée

Tableau 9. Caractéristiques de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Étude KEYNOTE-355
	<p>Patientes atteintes d'un CSTN localement avancé non résécable ou métastatique, PD-L1+ et CPS<math>\geq</math> 10</p> <p>(N=323)</p>
<b>Caractéristiques démographiques</b>	
<b>Âge au diagnostic de la maladie métastatique, ans</b>	
<b>Moyenne (écart-type)</b>	52,7 (12,7)
<b>Médiane (IQR)</b>	53,0 (22-83)
<b>Poids, Kg</b>	
<b>Moyenne (écart-type)</b>	69,47 (15,22)

<b>Surface corporelle</b>	
<b>Moyenne (écart-type)</b>	1,75 (0,21)
<b>Origine, %</b>	
	69% de caucasiennes
<b>Statut ménopausique, %</b>	
<b>Post-ménopause</b>	66,6
<b>Caractéristiques cliniques</b>	
<b>Score de performance ECOG, %</b>	
≤ 1	100
≥ 2	0
<b>Période sans maladie, %</b>	
< 12 mois	30,1
≥ 12 mois	69,9
<b>Statut de la maladie, %</b>	
<b>Métastatique de novo</b>	32,0
<b>Rechute métastatique</b>	64,0
<b>Rechute locale inopérable</b>	4,0
<b>Nombre de sites métastatiques, %</b>	
0	4,05
1-2	53,3
≥ 3	42,7
<b>Sites métastatiques, %</b>	
<b>Patientes avec une maladie métastatique</b>	96,0
<b>Os</b>	
<b>Cerveau</b>	22,9
<b>Foie</b>	3,4
<b>Poumon</b>	29,1
<b>Ganglions lymphatiques</b>	54,2
<b>Métastases viscérales</b>	76,8
<b>Excl. SNC</b>	92,9
	89,5

## Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 10. Caractéristiques des patients français de l'essai KEYNOTE-355 (population PD-L1 CPS ≥10) et de la cohorte ESME - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Deluche et al. 2020 (cohorte ESMÉ)	Avis CEESP Atezolizumab (cohorte ESME)	Etude KEYNOTE-355
	Patients atteints d'un CSTN métastatique traitées en France entre 2008 et 2016 (N=2963)	Patients atteints de cancer du sein métastatique traités dans 18 centres de lutte contre le cancer (N=2797)	Patientes atteintes d'un CSTN localement avancé non résécable ou métastatique, PD-L1+ et CPS ≥ 10 (N=323)
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
<b>Âge au diagnostic de la maladie métastatique, ans</b>			
<b>Moyenne (écart-type)</b>	-	53,0 (14,0)	52,7 (12,7)
<b>Origine, %</b>			
	100% de patients traités en France	100% de patients traités en France	69% de caucasiennes
<b>Statut ménopausique, %</b>			
<b>Post-ménopause</b>	62,7	-	66,6
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
<b>Score de performance ECOG, %</b>			
≤ 1	80	80,3	100
≥ 2	20	19,7	0
<b>Période sans maladie des patients en rechutes, %</b>			
< 12 mois	-	-	20,1
≥ 12 mois	-	-	47,4
<b>Statut de la maladie, %</b>			
<b>Métastatique de novo</b>	28,3	-	32,0
<b>Rechute métastatique</b>	71,7		64,0
<b>Rechute locale inopérable</b>			4,0
<b>Nombre de sites métastatiques, %</b>			
0		-	4,0
1-2	75,6 (<3 sites)	-	53,3
≥ 3	24,4	-	42,7
<b>Sites métastatiques, %</b>			
<b>Patients métastatique</b>	-	100	96,0

Os	10,0	34,8	22,9
Cerveau	15,0	12,7	3,4
Foie	-	27,3	29,1
Poumon	-	41,5	54,2
Ganglions lymphatiques	-	-	76,8
Métastases viscérales	67	-	92,9
Excl. SNC	-	-	89,5

## 4.2.2. Événements intercurrents du modèle

### Événements indésirables

Tableau 11. fréquence des EI intégrés dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Liste des EI	Probabilité d'occurrence des EI de grade 3/4		
	Bras pembrolizumab + chimiothérapie	Bras chimiothérapie	Bras bevacizumab + paclitaxel
Alopécie	0,90%	1,90%	3,40%
Anémie	22,50%	16,50%	9,00%
Arthralgie	4,10%	1,00%	-
Asthénie	1,80%	1,00%	2,30%
Augmentation ALAT	10,90%	7,70%	7,90%
Augmentation ASAT	6,80%	5,80%	7,90%
Augmentation des gamma GT	1,80%	0,00%	2,30%
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	0,00%	1,90%	3,40%
Cellulite	-	-	3,40%
Colite	-	-	3,40%
Constipation	-	-	2,30%
Détérioration générale de la santé physique	-	-	2,30%
Déshydratation	1,40%	0,00%	-
Diarrhée	3,70%	5,80%	6,80%
Diminution de l'appétit	-	-	2,30%
Diminution du nombre de globules blancs	48,40%	33,10%	9,00%
Diminution du nombre de lymphocytes	3,70%	3,90%	5,70%
Diminution du nombre de neutrophiles	102,20%	63,10%	23,70%
Diminution du nombre de plaquettes	17,40%	22,40%	2,30%
Douleurs aux extrémités	1,40%	1,00%	-

<b>Douleurs osseuses</b>	-	-	2,30%
<b>Dyspnée</b>	3,20%	1,00%	5,70%
<b>Embolie pulmonaire</b>	1,80%	0,00%	-
<b>Epanchement pleural</b>	1,40%	2,90%	-
<b>Faiblesse musculaire</b>	-	-	3,40%
<b>Fatigue</b>	3,20%	3,90%	18,10%
<b>Hépatite</b>	-	-	2,30%
<b>Hépatite auto-immune</b>	-	-	3,40%
<b>Hypokaliémie</b>	-	-	2,30%
<b>Hyponatrémie</b>	-	-	1,10%
<b>Inflammation des muqueuses</b>	-	-	4,50%
<b>Hyperglycémie</b>	1,80%	1,00%	-
<b>Hypertension</b>	3,70%	1,90%	-
<b>Hypoalbuminémie</b>	1,40%	1,00%	-
<b>Hypokaliémie</b>	2,70%	1,90%	-
<b>Leucopénie</b>	25,10%	25,20%	9,00%
<b>Lymphopénie</b>	4,10%	6,80%	4,50%
<b>Myalgie</b>	-	-	1,10%
<b>Nausées</b>	3,60%	1,90%	4,50%
<b>Neuropathie motrice périphérique</b>	-	-	3,40%
<b>Neuropathie périphérique</b>	-	-	28,30%
<b>Neuropathie sensorielle périphérique</b>	-	-	10,20%
<b>Neutropénie</b>	87,60%	80,70%	6,80%
<b>Neutropénie fébrile</b>	1,80%	1,00%	41,80%
<b>Œdème facial</b>	0,00%	1,90%	-
<b>Œdème périphérique</b>	-	-	1,10%
<b>Paresthésie</b>	-	-	2,30%
<b>Perte de poids</b>	0,90%	1,90%	2,30%
<b>Pneumonie</b>	1,80%	1,00%	5,70%
<b>Polyneuropathie</b>	-	-	6,80%
<b>Pyrexie</b>	-	-	1,10%
<b>Rash</b>	-	-	3,40%
<b>Thrombocytopénie</b>	18,30%	45,60%	-
<b>Vomissements</b>	4,60%	4,90%	2,30%

Tableau 12. Nombres moyens d'EI par patient - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Liste des EI	Pembrolizumab + chimiothérapie			Chimiothérapie seule		
	Fréquence initiale	Nombre moyen d'EI par patient	Fréquence retenue*	Fréquence initiale	Nombre moyen d'EI par patient	Fréquence retenue*
<b>Alopécie</b>	0,90%	1	0,90%	1,90%	1	1,90%
<b>Anémie</b>	18,26%	1,23	22,50%	14,56%	1,13	16,50%
<b>Arthralgie</b>	3,19%	1,29	4,10%	1,00%	1	1,00%
<b>Asthénie</b>	1,80%	1	1,80%	1,00%	1	1,00%
<b>Augmentation ALAT</b>	8,67%	1,26	10,90%	6,79%	1,14	7,70%
<b>Augmentation ASAT</b>	5,02%	1,36	6,80%	5,80%	1	5,80%
<b>Augmentation des gamma GT</b>	1,80%	1	1,80%	0,00%	NA	0,00%
<b>Augmentation des phosphatases alcalines sanguines</b>	0%	NA	0,00%	1,90%	1	1,90%
<b>Déshydratation</b>	1,40%	1	1,40%	0,00%	NA	0,00%
<b>Diarrhée</b>	2,28%	1,6	3,70%	4,8%	1,2	5,80%
<b>Diminution du nombre de globules blancs</b>	9,58%	5,05	48,40%	12,62%	2,62	33,10%
<b>Diminution du nombre de lymphocytes</b>	1,36%	2,67	3,70%	2,91%	1,33	3,90%
<b>Diminution du nombre de neutrophiles</b>	19,17%	5,33	102,20%	14,56%	4,33	63,10%
<b>Diminution du nombre de plaquettes</b>	8,67%	2	17,40%	8,73%	2,56	22,40%
<b>Douleurs aux extrémités</b>	1,40%	1	1,40%	1,00%	1	1,00%
<b>Dyspnée</b>	2,73%	1,17	3,20%	1,00%	1	1,00%
<b>Embolie pulmonaire</b>	1,80%	1	1,80%	0,00%	NA	0,00%
<b>Épanchement pleural</b>	1,40%	1	1,40%	1,94%	1,5	2,90%

<b>Fatigue</b>	2,73%	1,17	3,20%	3,90%	1	3,90%
<b>Hyperglycémie</b>	1,36%	1,33	1,80%	1,00%	1	1,00%
<b>Hypertension</b>	2,28%	1,6	3,70%	1,90%	1	1,90%
<b>Hypoalbuminémie</b>	1,40%	1	1,40%	1,00%	1	1,00%
<b>Hypokaliémie</b>	1,82%	1,5	2,70%	1,90%	1	1,90%
<b>Leucopénie</b>	11,41%	2,2	25,10%	10,67%	2,36	25,20%
<b>Lymphopénie</b>	1,36%	3	4,10%	2,91%	2,33	6,80%
<b>Nausées</b>	2,73%	1,33	3,60%	1,90%	1	1,90%
<b>Neutropénie</b>	31,5%	2,78	87,60%	30,1%	2,68	80,70%
<b>Neutropénie fébrile</b>	1,80%	1	1,80%	1,00%	1	1,00%
<b>Œdème facial</b>	0,00%	NA	0,00%	1,90%	1	1,90%
<b>Perte de poids</b>	0,90%	1	0,90%	1,90%	1	1,90%
<b>Pneumonie</b>	1,80%	1	1,80%	1,00%	1	1,00%
<b>Thrombocytopénie</b>	9,13%	2	18,30%	16,50%	2,76	45,60%
<b>Vomissements</b>	3,65%	1,25	4,60%	3,88%	1,25	4,90%

Tableau 13. Intensité de la dose relative observée dans l'essai KEYNOTE-355 pour l'ensemble des composants - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Bras de traitement	Composant	Intensité de la dose relative observée dans l'essai (%)	Source
<b>Pembrolizumab + chimiothérapie</b>	Pembrolizumab	90,80%	KEYNOTE-355
	Paclitaxel	81,30%	
	Gemcitabine	68,30%	
	Carboplatin	67,60%	
<b>Chimiothérapie seule</b>	Paclitaxel	87,10%	
	Gemcitabine	75,00%	
	Carboplatin	73,90%	

### 4.2.3. Estimation des courbes de survies

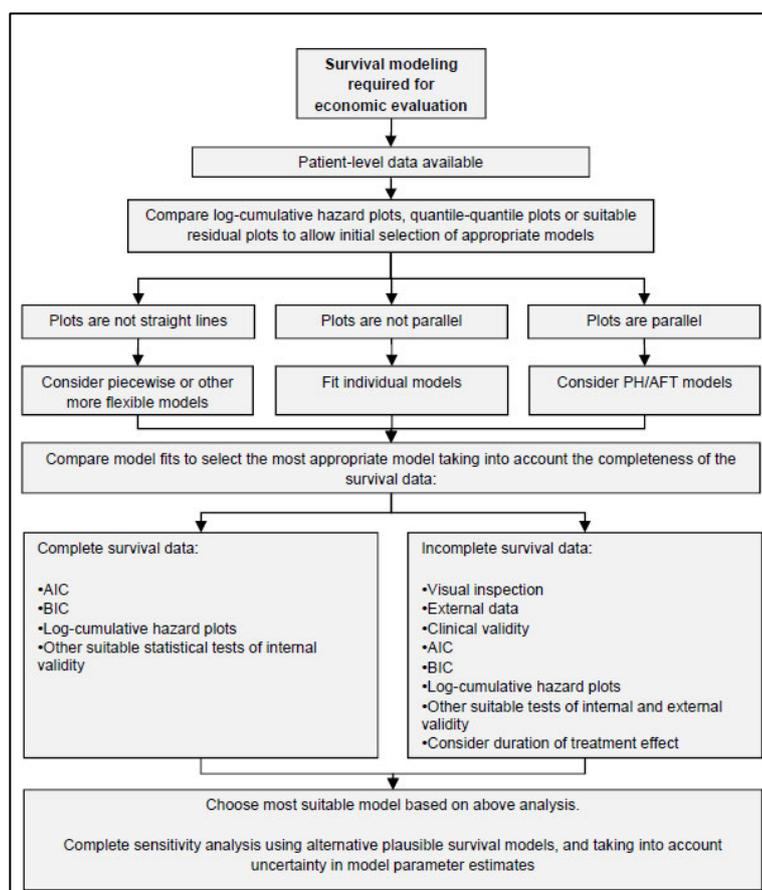
#### Sources de données

La source de données retenue pour documenter l'efficacité dans l'analyse de référence du modèle est l'essai KEYNOTE-355, étude clinique du présent dossier comparant pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie.

#### Méthode d'estimation

Afin de modéliser les courbes de SSP et de SG de l'essai KN-355, l'approche la plus fréquente est celle décrite dans le NICE DSU 12 qui propose le processus décrit dans la figure suivante :

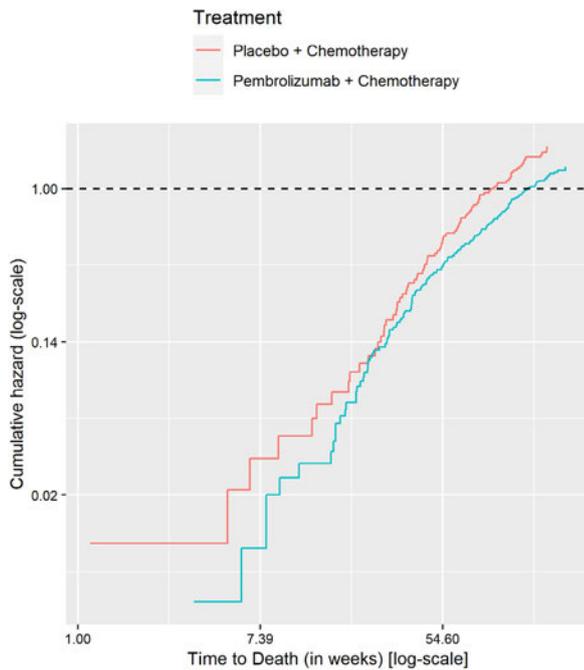
Figure 2. Procédure de sélection des fonctions d'extrapolation – Source : Latimer et al. 2013



## Données introduites dans le modèle

### – Survie globale

Figure 3. Courbes de risque cumulé d'évènement pour la SG issue de KEYNOTE-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

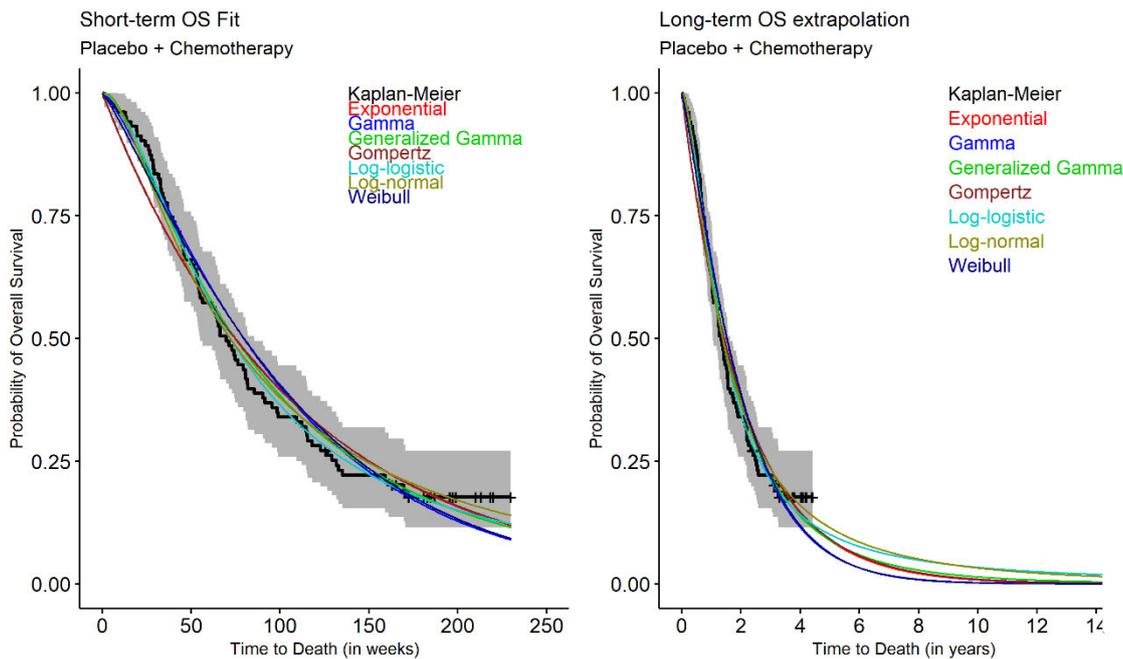


## Choix de la distribution paramétrique pour extrapoler la SG de pembrolizumab + chimiothérapie

Tableau 14. Qualité d'ajustement pour la SG pour la chimiothérapie seule - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Fonction paramétrique	Chimiothérapie seule	
	AIC	BIC
Exponentielle	956.9733	959.6080
Weibull	956.2687	961.5382
Log-normale	953.3783	958.6478
Log-logistique	947.4891	952.7586
Gompertz	958.9670	964.2365
Gamma	954.5871	959.8565
Gamma généralisée	953.3053	961.2094

Figure 4. Courbes de SG de la chimiothérapie seule extrapolées - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022



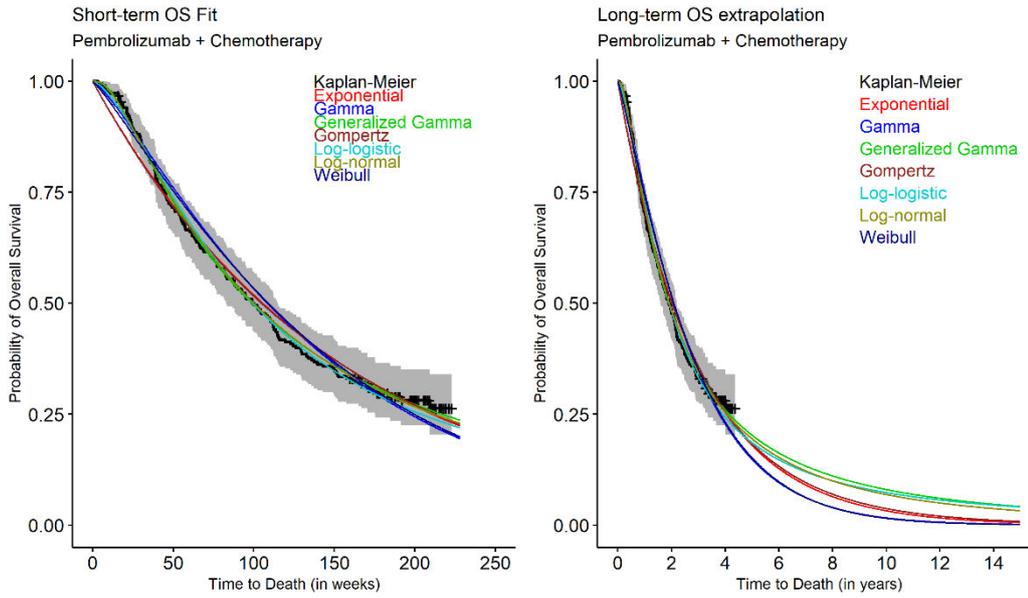
La fonction log-normale est considérée en analyse de référence pour l'extrapolation des données de SG du groupe chimiothérapie seule. Les distributions log-logistique et gamma généralisée sont testées en analyse de sensibilité.

**Choix de la distribution paramétrique pour extrapoler la SG de pembrolizumab + chimiothérapie**

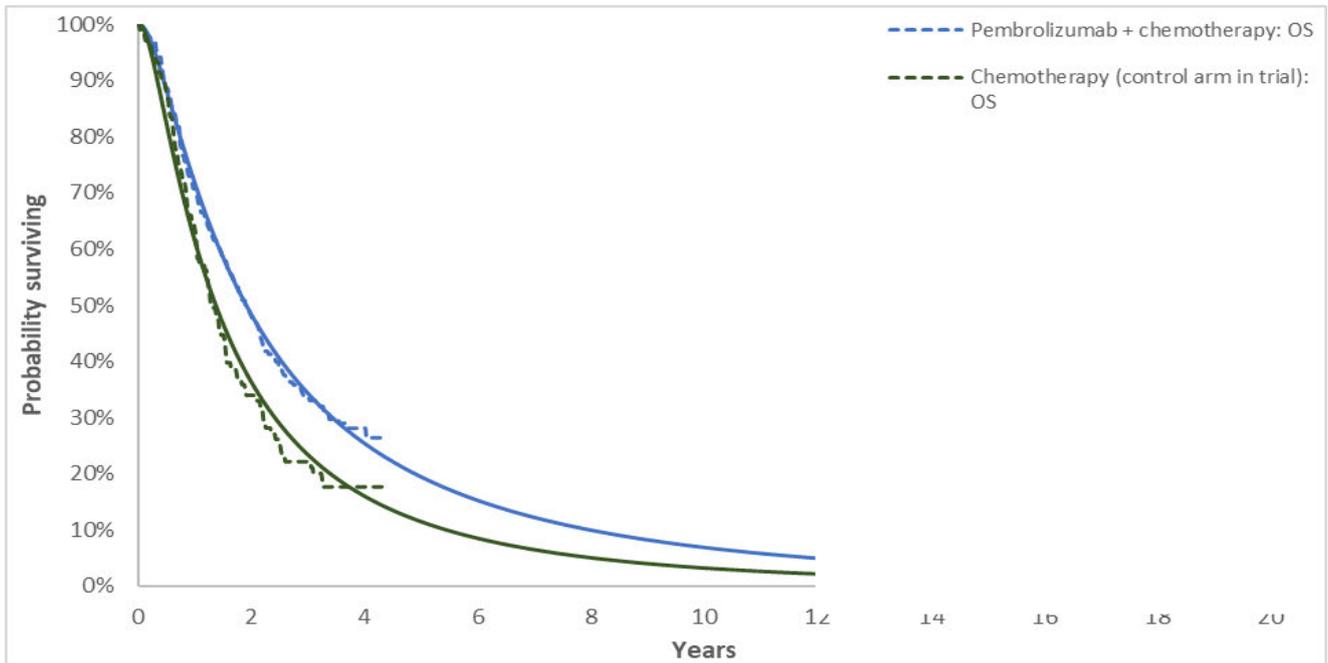
Tableau 15. Qualité d'ajustement pour la SG pour pembrolizumab + chimiothérapie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Fonction paramétrique	Pembrolizumab + chimiothérapie	
	AIC	BIC
Exponentielle	1870.083	1873.476
Weibull	1868.412	1875.199
Log-normale	1852.937	1859.724
Log-logistique	1855.668	1862.455
Gompertz	1872.060	1878.847
Gamma	1865.855	1872.643
Gamma généralisée	1854.600	1864.781

**Figure 5. Courbes de SG de pembrolizumab + chimiothérapies extrapolées - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022**

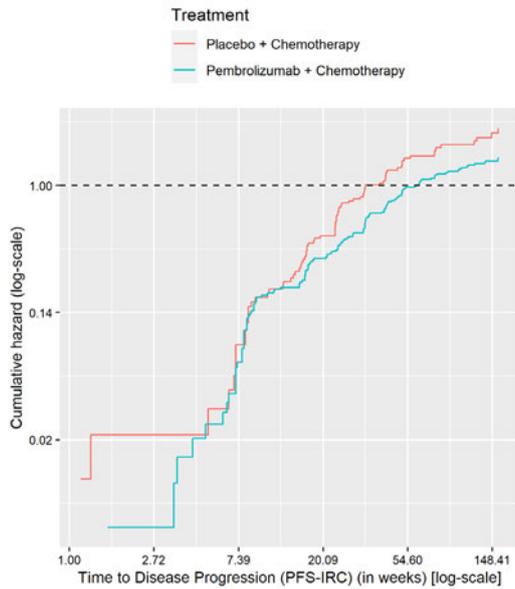


**Figure 6 : Courbes sélectionnées pour l'extrapolation de la SG - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022**



– *Survie sans progression*

Figure 7. Courbes de risque cumulé d'évènement pour la SSP issue de KEYNOTE-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

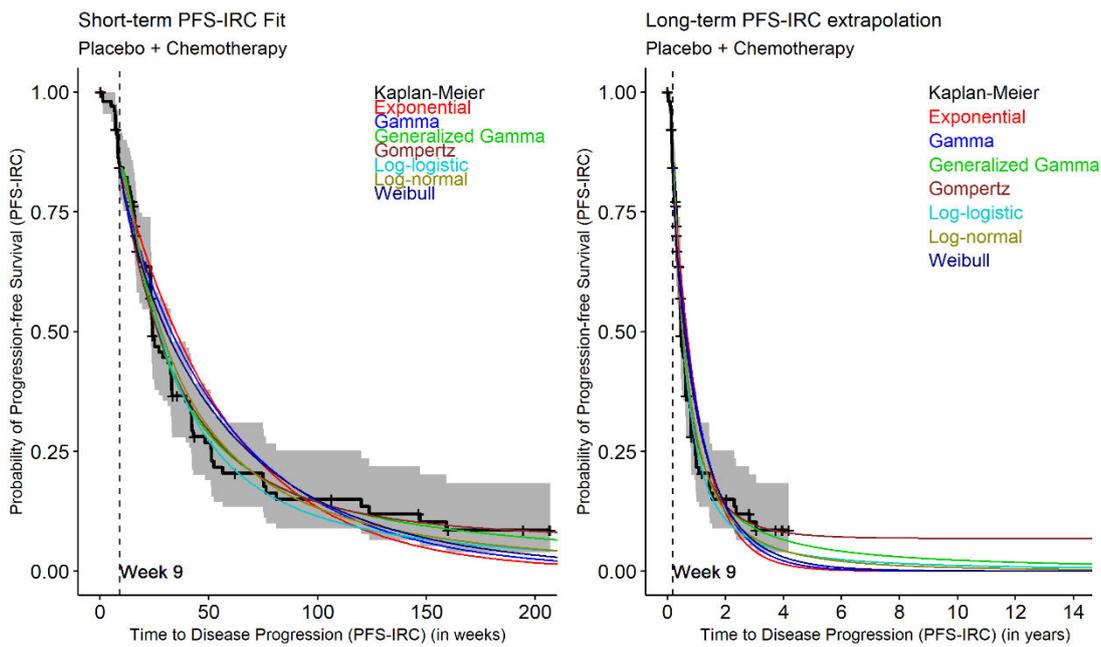


**Choix de la distribution paramétrique pour extrapoler la SSP de la chimiothérapie seule**

Tableau 16. Qualité d'ajustement pour la SSP pour la chimiothérapie seule - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Fonction paramétrique	Chimiothérapie seule	
	AIC	BIC
Exponentielle	638.8836	641.3144
Weibull	636.6649	641.5265
Log-normale	619.3599	624.2216
Log-logistique	619.1545	624.0162
Gompertz	623.8308	628.6925
Gamma	639.4947	644.3563
Gamma généralisée	618.0597	625.3522

Figure 8. Courbes de SSP de la chimiothérapie seule extrapolées avec un découpage à 9 semaines - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022



### Choix de la distribution paramétrique pour extrapoler la SSP de pembrolizumab + chimiothérapie

Tableau 17. Qualité d'ajustement pour la SSP pour pembrolizumab + chimiothérapie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Fonction paramétrique	Pembrolizumab + chimiothérapie	
	AIC	BIC
Exponentielle	1230.328	1233.527
Weibull	1221.347	1227.744
Log-normal	1212.662	1219.059
Log-logistique	1206.273	1212.670
Gompertz	1202.308	1208.705
Gamma	1225.258	1231.655
Gamma généralisée	1213.534	1223.129

Figure 9. Courbes de SSP de pembrolizumab + chimiothérapie extrapolées avec un découpage à 9 semaines - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

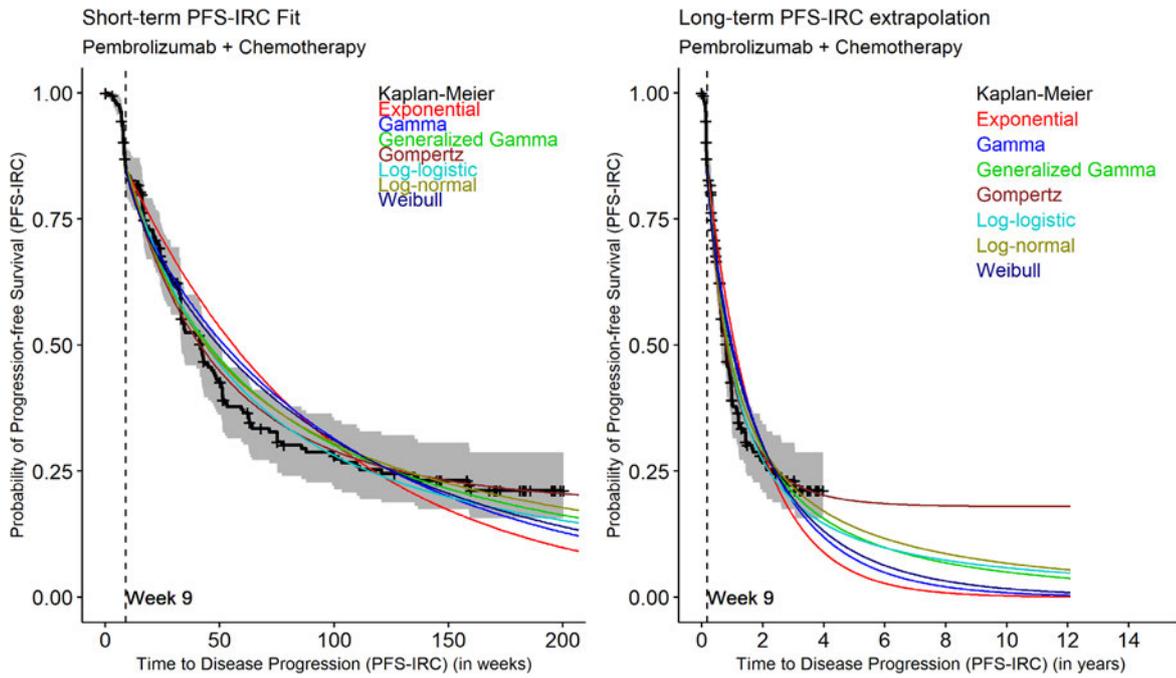
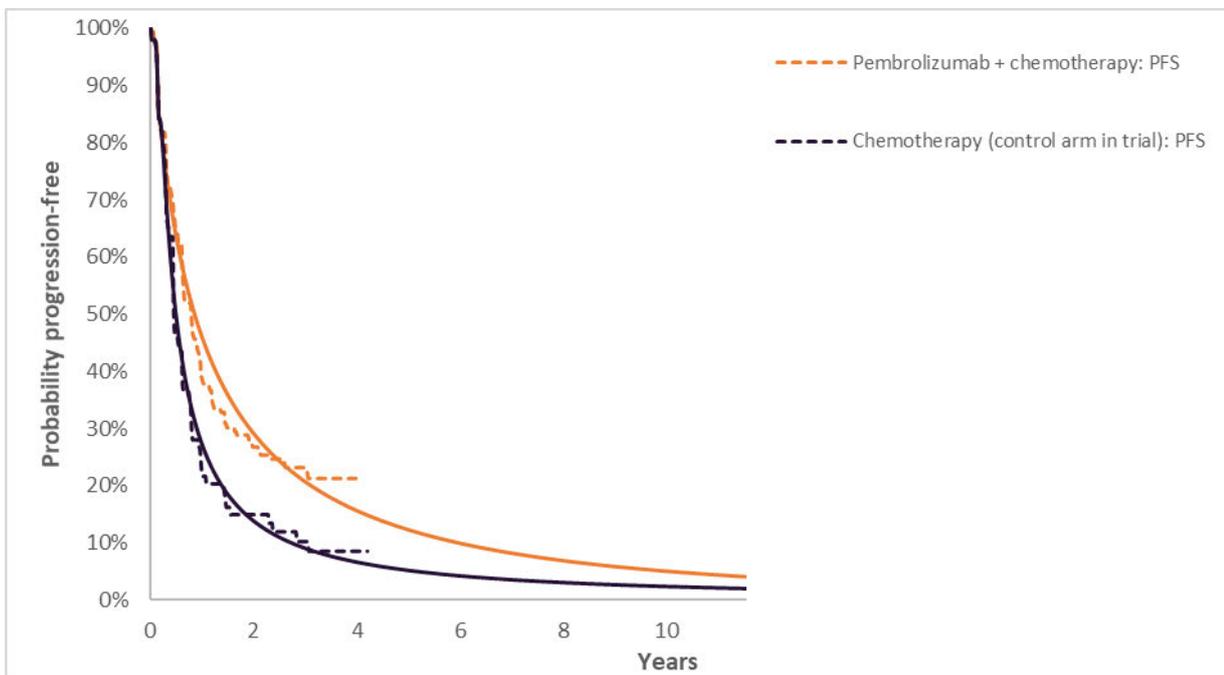


Figure 10 : Courbes sélectionnées pour l'extrapolation de la SSP - Rapport technique de l'industriel – Février 2022



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

Tableau 18. Synthèse des données d'utilité - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

État ou événement	Valeur d'utilité	IC95%	Référence
<b>Pembrolizumab + chimiothérapie</b>			
Pré-progression	0,743	0,712 – 0,774	KEYNOTE-355
Avec événements indésirables (Grade >= 3)	0,708	0,674 – 0,743	
Sans événements indésirables (Grade >= 3)	0,761	0,729 – 0,792	
Post-progression	0,626	0,590 – 0,662	
<b>Chimiothérapie seule</b>			
Pré-progression	0,732	0,687 – 0,778	KEYNOTE-355
Avec événements indésirables (Grade >= 3)	0,693	0,645 – 0,741	
Sans événements indésirables (Grade >= 3)	0,745	0,699 – 0,792	
Post-progression	0,616	0,566 – 0,665	
<b>Pembrolizumab + chimiothérapie/chimiothérapie (bras poolé ; valeurs retenues dans le modèle)</b>			
Pré-progression	0,738	0,710 – 0,766	KEYNOTE-355
Avec événements indésirables (Grade >= 3)	0,701	0,669 – 0,733	
Sans événements indésirables (Grade >= 3)	0,753	0,724 – 0,782	
Post-progression	0,621	0,588 – 0,654	

Tableau 19. Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps chez les patients PD-L1 CPS ≥ 10 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Visites	Catégorie (compliance)	EQ-5D	
		Pembrolizumab + chimiothérapie (N=217)	chimiothérapie (N=100)
A l'inclusion	Compliance, en %	205 (94,5%)	96 (96%)
	Compliance, en %	205 (94,5%)	96 (96%)
Semaine 3	Compliance, en %	195 (89,9%)	90 (90%)
	Compliance, en %	195 (93,3%)	90 (91,8%)
Semaine 6	Compliance, en %	192 (88,5%)	88 (88%)
	Compliance, en %	192 (91,4%)	88 (90,7%)
Semaine 15	Compliance, en %	167 (77,0%)	70 (70%)

	Compliance, en %	167 (87%)	70 (81,4%)
Semaine 24	Compliance, en %	124 (57,1%)	58 (58%)
	Compliance, en %	124 (85,5%)	58 (87,9%)
Semaine 33	Compliance, en %	111 (51,2%)	39 (39%)
	Compliance, en %	111 (91,7%)	39 (86,7%)
Semaine 42	Compliance, en %	92 (42,4%)	28 (28%)
	Compliance, en %	92 (82,9%)	28 (90,3%)
Semaine 51	Compliance, en %	77 (35,5%)	24 (24%)
	Compliance, en %	77 (89,5%)	24 (92,3%)

- Date de *cut-off* : 15 Juin 2021
- Taux de complétion : nombre de questionnaires complétés par rapport à l'échantillon initial.
- Taux de compliance/conformité : nombre de questionnaires complétés sur le nombre de sujets éligibles qui sont censés compléter le questionnaire
- Source : CSR

**Tableau 20. désutilités liées aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022**

Événement indésirable	Désutilité	Approximation	Source
<b>Neutropénie</b>	-0,007	Non	NICE TA423 (eribuline)
<b>Neutropénie fébrile</b>	-0,150	Non	Lloyd et al. 2006
	-0,012	Non	NICE TA423 (eribuline)
<b>Diarrhée</b>	-0,103	Non	Lloyd et al. 2006
<b>Leucopénie</b>	-0,003	Non	NICE TA423 (eribuline)
<b>Anémie</b>	-0,010	Non	NICE TA423 (eribuline)
<b>Thrombocytopénie</b>	-0,108	Non	Tolley et al. (2013)
<b>Fatigue</b>	-0,115	Non	Lloyd et al. 2006
<b>Augmentation ALAT</b>	-0,088	Egal à la moyenne des désutilités	
<b>Augmentation ASAT</b>	-0,088	Egal à la moyenne des désutilités	
<b>Pneumonie</b>	-0,20	Non	Beusterien et al. (2010)
<b>Nausées</b>	-0,021	Non	NICE TA423 (eribuline)
<b>Vomissements</b>	-0,103	Non	Lloyd et al. 2006
<b>Diminution neutrophiles</b>	-0,007	Neutropénie	NICE TA423 (eribuline)
<b>Diminution du nombre de plaquettes</b>	-0,108	Thrombocytopénie	Tolley et al. (2013)
<b>Diminution du nombre de globules blancs</b>	-0,088	Egal à la moyenne des désutilités	
<b>Phosphatase alcaline sanguine</b>	-0,088	Egal à la moyenne des désutilités	

<b>Diminution du nombre de lymphocytes</b>	-0,090	Lymphopénie	Bullement et al. (2019)
<b>Lymphopénie</b>	-0,090	Non	Bullement et al. (2019)
<b>Asthénie</b>	-0,115	Non	Lloyd et al. 2006
<b>Œdème facial</b>	-0,085	Œdème	Hagiwara et al. (2017)
<b>Augmentation des gamma-GT</b>	-0,088	Égal à la moyenne des désutilités	
<b>Perte de poids</b>	-0,088	Égal à la moyenne des désutilités	
<b>Hypokaliémie</b>	-0,088	Égal à la moyenne des désutilités	
<b>Arthralgie</b>	-0,069	Non	Doyle et al. (2008)
<b>Dyspnée</b>	-0,027	Non	NICE TA423 (eribuline)
<b>Épanchement pleural</b>	-0,20	Pneumonie	Beusterien et al. (2010)
<b>Embolie pulmonaire</b>	-0,20	Pneumonie	Beusterien et al. (2010)
<b>Hypertension</b>	-0,153	Non	Swinburn et al. (2010)
	-0,0250	Non	Sullivan et al. (2006)
<b>Hépatite auto-immune</b>	-0,0567	Affection au foie	Sullivan et al. (2006)
<b>Douleurs osseuses</b>	-0,0182	Affections aux os ou cartilages	Sullivan et al. (2006)
<b>Cellulite</b>	-0,088	Egal à la moyenne des désutilités	
<b>Colite</b>	-0,103	Diarrhée et vomissements	Lloyd et al. 2006
<b>Constipation</b>	-0,0727	Non	Sullivan et al. (2011)
<b>Diminution de l'appétit</b>	-0,088	Égal à la moyenne des désutilités	
<b>Détérioration générale de la santé physique</b>	-0,115	Asthénie	Lloyd et al. 2006
<b>Hépatite</b>	-0,0567	Affection au foie	Sullivan et al. (2006)
<b>Inflammation des muqueuses</b>	-0,072	Mucite buccale	Hagiwara et al. (2017)
<b>Faiblesse musculaire</b>	-0,115	Asthénie	Lloyd et al. 2006
<b>Neuropathie périphérique</b>	-0,0494	Neuropathie	Sullivan et al. (2006)
<b>Paresthésie</b>	-0,088	Égal à la moyenne des désutilités	
<b>Neuropathie motrice périphérique</b>	-0,0494	Neuropathie	Sullivan et al. (2006)
<b>Neuropathie sensorielle périphérique</b>	-0,0494	Neuropathie	Sullivan et al. (2006)
<b>Polyneuropathie</b>	-0,0494	Neuropathie	Sullivan et al. (2006)
<b>Rash</b>	-0,03	Non	Nafees et al. (2008)
<b>Hyponatrémie</b>	-0,136	Non	Dzik et al. (2018)
<b>Myalgie</b>	-0,123	Non	Hagiwara et al. (2017)

Pyrexie	-0,11	Non	Beusterien et al. (2010)
Œdème périphérique	-0,085	Œdème	Hagiwara et al. (2017)

## 4.4. Mesure et valorisation des coûts

### Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 21. Posologie des interventions à comparer dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Traitement	Dose par prise	Cycles
<b>Bras pembrolizumab</b>		
Pembrolizumab	200 mg	Jours 1 d'un cycle de 21 jours
Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours
Gemcitabine + carboplatine	1000 mg/m <sup>2</sup> / AUC 2	Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
<b>Bras comparateur</b>		
Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours
Gemcitabine + carboplatine	1000 mg/m <sup>2</sup> / AUC 2	Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
<b>Bevacizumab + paclitaxel</b>		
Bevacizumab	10mg/kg	Jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours
Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours

La notion de dose relative est prise en compte dans l'analyse de référence, permettant de tenir compte des retards ou interruptions d'administration pour les traitements de première ligne.

Tableau 22. Doses relatives - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Bras de traitement	Composant	Intensité de la dose relative observée dans l'essai (%)	Source
<b>Pembrolizumab + chimiothérapie</b>	Pembrolizumab	90,80%	KEYNOTE-355
	Paclitaxel	81,30%	
	Gemcitabine	68,30%	
	Carboplatin	67,60%	
<b>Chimiothérapie seule</b>	Paclitaxel	87,10%	
	Gemcitabine	75,00%	

Carboplatin

73,90%

Tableau 23 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC (au 1er juin 2021)
Pembrolizumab	IV	25 mg/ml, flacon de 4 ml	Liste en sus	2 647,04 €
Bevacizumab	IV	25mg/ml, flacon de 4 ml	Liste en sus	168,59 €
		25mg/ml, flacon de 16 ml	Liste en sus	620,40 €

### Coût d'acquisition et d'administration des traitements post-progression

Tableau 24. Etude KantarHealth – Q4 2020 – Protocoles de prise en charge en 2ème, 3ème ligne et 4ème ligne et plus de traitement du CSTN métastatique en France - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Protocoles de prise en charge	2ème ligne métastatique	3ème ligne métastatique	4ème ligne et plus
Eribuline	29,0%	26%	16%
capecitabine	22,0%	27%	13%
talazoparib	11,0%	2%	4%
anthracycline + cyclophosphamide	7,0%	1%	5%
sels de platine + gemcitabine	6,0%	10%	6%
anthracyclines	5,0%	10%	17%
taxanes	4,0%	0%	6%
olaparib	3,0%	1%	0%
5FU + vinorelbine	2,0%	5%	0%
cyclophosphamide	0,0%	7%	5%
gemcitabine	0,0%	5%	8%
vinorelbine	0,0%	1%	11%
Autres	11,0%	5%	8%

Tableau 25. Distribution des traitements reçus en post-progression d'après l'essai KEYNOTE-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Kantar Health	KN-355 Bras chimiothérapie	Kantar Health	KN-355 Bras chimiothérapie	Kantar Health	KN-355 Bras chimiothérapie
Protocoles de prise en charge	2ème ligne métastatique		3ème ligne métastatique		4ème ligne métastatique et +	
Eribuline	29,00%	5,85%	26%	30%	16%	22%

capecitabine	22,00%	61,39%	27%	30%	13%	15%
talazoparib	11,00%	-	2%	-	4%	-
anthracycline + cyclophosphamide	7,00%	11,69%	1%	15%	5%	-
sels de platine	-	-	-	-	-	7%
sels de platine + gemcitabine	6,00%	8,77%	10%	-	6%	-
anthracyclines	5,00%	-	10%	-	17%	-
taxanes	4,00%	5,85%	0%	10%	6%	-
olaparib	3,00%	-	1%	-	0%	-
5FU + vinorelbine	2,00%	-	5%	-	0%	-
cyclophosphamide	0,00%	-	7%	-	5%	-
gemcitabine	0,00%	-	5%	-	8%	-
vinorelbine	0,00%	-	1%	-	11%	36%
capecitabine + vinorelbine	-	-	-	10%	-	-
immunothérapies	-	6,45%	-	5%	-	20%
Autres	11,00%	-	5%	-	9%	-
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Tableau 26. Interventions en post-progression intégrées dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Traitement	Dose par prise	Cycles
Capecitabine	1250 mg/m <sup>2</sup>	2 x/j aux jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours
<b>Gemcitabine + carboplatine</b>		
Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
Carboplatine	AUC 2	Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
<b>Cyclophosphamide + doxorubicine</b>		
Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours
Doxorubicine	60 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours
Eribuline	1,4 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	Jour 1 d'un cycle de 21 jours
<b>Capecitabine + vinorelbine</b>		
Capecitabine	1250 mg/m <sup>2</sup>	2 x/j aux jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours

<b>Vinorelbine</b>	25 mg/m2	Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
<b>Vinorelbine</b>	25 mg/m2	Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours
<b>Carboplatine</b>	AUC 6	Jour 1 d'un cycle de 28 jours

Tableau 27 : Coûts d'acquisition des différents traitements - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC (au 1er juin 2021)
<b>Capécitabine</b>	Orale	150mg, boîte de 60 comprimés	En ville	23,63 €
		500mg, boîte de 120 comprimés	En ville	146,90 €
<b>Eribuline</b>	IV	0,44mg/ml, flacon de 2 ml	Liste en sus	168,59 €

## Coût d'administration

Tableau 28. Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

GHM		28Z07Z
<b>PUBLIC</b>	Nombre de séjours	2 107 664
	Coût GHM	1 170,85 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	699,18 €
	Coût GHM ajusté	471,67 €
<b>PRIVE</b>	Nombre de séjours	763 920
	Coût GHM	939,29 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	689,70 €
	Coût GHM ajusté	249,60
<b>Coût total GHM actualisé pondéré</b>		402,86 €
<b>Coût total GHM actualisé pondéré + transports</b>		518,66 €

## Coût de transport

Tableau 29. Coût de transport - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017	Coût actualisé en €2021	Coût aller-retour €2021
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	57,90 €	115,80 €

## Coût de suivi de la pathologie

Tableau 30. Ressources mensuelles consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un mCSTN (dires d'expert) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Ressource	Pourcentage de patient ayant recours à la ressource %	Fréquence mensuelle d'utilisation de la ressource par patient
Médecin généraliste	100%	1 fois tous les 2 mois
Oncologue	100%	1 fois par mois
Scanner	100%	1 fois tous les 3 mois
IRM cérébrale	100%	1 fois tous les 6 mois
IRM vertébrale	100%	1 fois tous les 6 mois
Scintigraphie osseuse	100%	1 fois tous les 6 mois
Hémogramme	100%	2 fois par mois
Créatinine	100%	2 fois par mois
Clairance de la créatinine	100%	2 fois par mois
Glycémie	100%	2 fois par mois
Bilirubine totale	100%	2 fois par mois
ALAT ASAT	100%	2 fois par mois
Marqueur CA 15-3	100%	1 fois tous les 3 mois

Tableau 31. Valorisation du coût des consultations médicales - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Spécialité	Honoraires (France métropolitaine, APE, 2018)	Somme consultations, visites, actes (France métropolitaine) APE	Coût unitaire (€, 2018)	Coût unitaire actualisé (€, 2021)
Oncologue	37 676 038,42 €	1 034 536	36,42 €	37,15 €
Médecin généraliste	7 092 315 910,17 €	221 608 806	32,00 €	32,14 €

Tableau 32. Valorisation des examens de biologie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Examen	Code NABM	Intitulé	Cotation B	Tarif
Hémogramme	1104	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	24B	6,48 €
Créatinine	0592	Sang : créatinine	6B	1,62 €
Clairance de la créatinine	0407	Clairance (rénale) de la créatinine	30B	8,10 €
Glycémie	0552	Sang : glucose (glycémie)	5B	1,35 €
Bilirubine totale	1601	Sang : bilirubine (BIL)	7B	1,89 €
ALAT ASAT	0522	Transaminases (ALAT ET ASAT, TGP et TGO) (sang)	9B	2,43 €
Marqueur CA 15-3	7321	Antigène CA 15-3	54B	14,58 €

Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	FORFAIT DE SECURITE POUR ECHANTILLON SANGUIN	5B	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	FORFAIT DE PRISE EN CHARGE PRE-ANALYTIQUE DU PATIENT	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe				4,725 €

Tableau 33. Valorisation des actes techniques - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Examen	Code CCAM	Intitulé	Tarif
Scanner	EAQH002	Scanographie des vaisseaux encéphaliques [Angioscanner cérébral]	25,27 €
IRM cérébrale	EAQJ001	Remnographie des vaisseaux encéphaliques [Angio-IRM cérébrale]	69,00 €
IRM vertébrale	LHQJ002	Remnographie [IRM] de 3 segments de la colonne vertébrale ou plus et de son contenu, avec injection intraveineuse de produit de contraste	69,00 €
Scintigraphie osseuse	PAQL002	Scintigraphie osseuse du corps entier en plusieurs temps	251,39 €

## Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 34. Valorisation des EI liés aux traitements de l'essai KN-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

EI	CIM-10	Coût (sans transport) en euros 2021	Coût (avec transport) En euros 2021
Neutropénie	D70	3 123,67 €	3 239,48 €
Diarrhée	A099	1 842,80 €	1 958,60 €
Leucopénie	D70	3 123,67 €	3 239,48 €
Anémie	D649	1 889,26 €	2 005,07 €
Thrombocytopénie	D696	2 967,21 €	3 083,02 €
Fatigue	R53+2	1 317,80 €	1 433,60 €
Augmentation ALAT	R740	1 411,10 €	1 526,90 €
Augmentation ASAT	R740	1 411,10 €	1 526,90 €
Pneumonie	J189	3 372,29 €	3 488,10 €
Vomissements	R11	1 139,01 €	1 254,81 €
Diminution neutrophiles	D70	3 123,67 €	3 239,48 €
Diminution du nombre de plaquettes	D696	2 967,21 €	3 083,02 €
Diminution du nombre de globules blancs	D70	3 123,67 €	3 239,48 €
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	R748	956,08 €	1 071,89 €

EI	CIM-10	Coût (sans transport) en euros 2021	Coût (avec transport) En euros 2021
Diminution du nombre de lymphocytes	D848	948,48 €	1 064,28 €
Lymphopénie	D728	2 607,65 €	2 723,45 €
Neutropénie fébrile	D70	3 123,67 €	3 239,48 €
Nausées	R11	1 139,01 €	1 254,81 €
Asthénie	R53+2	1 317,80 €	1 433,60 €
Œdème facial	R600	1 357,39 €	1 473,20 €
Augmentation des gamma GT	R748	956,08 €	1 071,89 €
Perte de poids	R634	2 228,57 €	2 344,37 €
Hypokaliémie	E8760	2 451,55 €	2 567,36 €
Arthralgie	M255	1 413,34 €	1 529,15 €
Dyspnée	R060	1 115,38 €	1 231,19 €
Epanchement pleural	J90	3 867,70 €	3 983,50 €
Embolie pulmonaire	I269	3 628,60 €	3 744,40 €
Hypertension	I10	1 841,61 €	1 957,42 €
Déshydratation	E86	3 579,07 €	3 694,87 €
Hyperglycémie	R739	1 382,83 €	1 498,64 €
Hypoalbuminémie	E880	3 141,33 €	3 257,14 €
Douleurs aux extrémités	M796	1 420,63 €	1 536,43 €
Alopécie	L630	1 222,54 €	1 338,34 €

## Coût de soins de fin de vie

Tableau 35. Calcul des coûts liés à la fin de vie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Séjours MCO 2020, Public	Séjours MCO 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	67 384	21 392	7 874,76 €	6 648,52 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 883	1 040	631,32 €	663,51 €
Coût moyen agrégé €2018	7 077,00 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2021	6 909,99 €			

Coût moyen agrégé actualisé avec transport aller-simple €2021

6 967,89 €

## 4.5. Validation

### Validation externe

Figure 11. Courbe de survie globale en 1ère ligne du CSTN métastatique – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

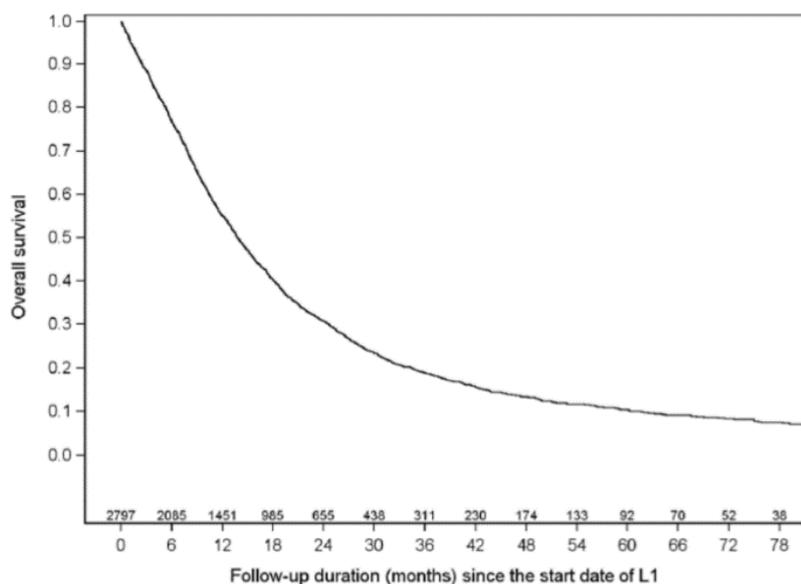


Tableau 36. Données de SG et de SSP relatives à la modélisation du bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-355 versus les données ESME issues du dossier CEESP atezolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Bras chimiothérapie KN-355 modélisé	Données ESME – dossier CEESP atezolizumab
Médiane SG	16,8 mois	16,5 mois*
Médiane SSP	6,22 mois	
Taux de survie à 60 mois	12%	~ 11%*
Taux de survie à 78 mois	7,8%	~10%*

Figure 12. Survie globale issue de la publication Grinda T. et al. 2021 dans le CSTN métastatique - cohortes successives de 2008 à 2016 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

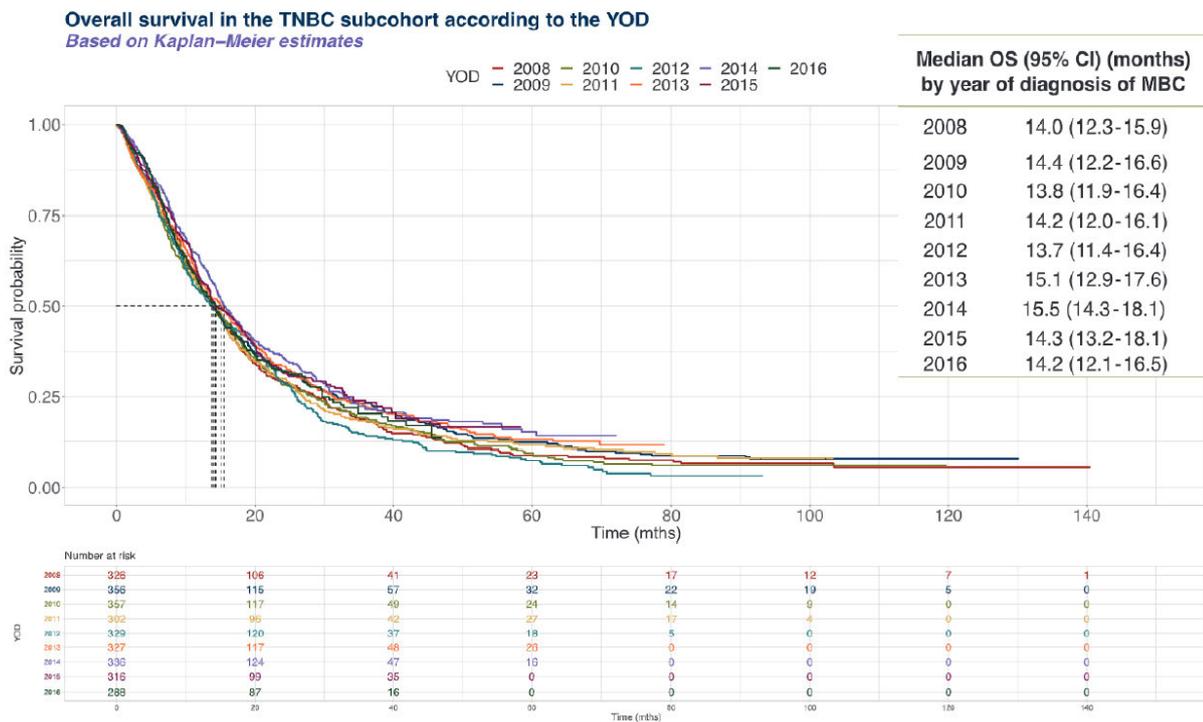


Tableau 37. Comparaison des données de SG et de SSP du bras chimiothérapie modélisé de la KEYNOTE-355 avec la publication Grinda T. et al. 2021 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Références	Bras chimiothérapie KN-355 modélisé	Deluche et al Tous traitements CSTN métastatique	Grinda et al. 2021 Tous traitements CSTN métastatique
<b>SSP</b>		N = 2 963	N = 2 937
<b>Médiane (mois)</b>	6,22		-
<b>Taux (%; IC95%)</b>			
<b>6 mois</b>	51%		-
<b>12 mois</b>	27%		-
<b>18 mois</b>	19%		-
<b>24 mois</b>	14%		-
<b>SG</b>			
<b>Médiane (en mois ; IC95%)</b>	16,8		[13.7- 15.5]
<b>Taux (%; IC95%)</b>			
<b>6 mois</b>	83%	81%	-
<b>12 mois</b>	62%	60%	-

18 mois	47%	43%	-
24 mois	36%	33%	-
60 mois	11,4%	12%	[8,0-13,0]*

## 4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.6.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 38. Résultats de l'analyse principale - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Chimiothérapie	34 026 €	2,12	1,43		
Pembrolizumab + chimiothérapie	105 686 €	2,79	1,94	106 275 €	138 765 €

### 4.6.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 39. Coûts par poste pour l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Poste de coût	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
Coût d'acquisition	██████	0 €
Coût d'administration	██████	██████
Coût des traitements post-progression	4 622 €	6 530 €
Coût des événements indésirables	555 €	594 €
Coût de suivi	6 662 €	5 062 €
Coût de fin de vie	6 106 €	6 423 €
COÛT TOTAL	██████	██████

### 4.6.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 40. Résultats actualisés de l'analyse de référence en QALY - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
Années de vie gagnées (AVG) - Total	2,79	2,12
Survie sans progression	1,87	1,12

Survie post-progression	0,92	1,00
Années de vie incrémentales	0,67	
Survie ajustée sur la qualité de vie (QALYs) - Total	1,94	1,43
Survie sans progression	1,41	0,84
Survie post-progression	0,57	0,62
Désutilité liée aux Els	-0,03	-0,03
QALY incrémental	0,52	

Tableau 41. Pourcentages de patients dans les trois états de santé du modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Pembrolizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie seule
<b>% de patients en survie sans progression</b>		
à 6 mois	64,7%	51,4%
à 1 an	46,1%	27,3%
à 2 ans	29,2%	13,8%
à 3 ans	20,7%	9,0%
à 4 ans	15,6%	6,6%
à 5 ans	12,3%	5,1%
à 10 ans	5,0%	2,3%
<b>% de patients vivants</b>		
à 6 mois	90,0%	83,3%
à 1 an	71,9%	61,6%
à 2 ans	48,5%	36,4%
à 3 ans	34,4%	23,5%
à 4 ans	25,1%	16,1%
à 5 ans	19,5%	11,5%
à 10 ans	7,0%	3,3%

## 4.6.4. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

### 4.6.4.1. Analyse déterministe

#### Méthode

Tableau 42. Paramètres estimés pour chaque fonction testée sur les données de SG, de SSP et de ToT - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Pembrolizumab + chimiothérapie			Chimiothérapie		
	A	B	C	A	B	C
<b>SG</b>						
Exponentielle	-5,026	-	-	-5,210	-	-
Weibull	5,012	0,136	-	5,175	0,156	-
Log-logistique	4,599	0,423	-	4,811	0,377	-
Log-normale	4,606	0,109	-	4,804	0,177	-
Gompertz	0,000	-5,008	-	0,002	-5,330	-
Gamma	0,262	-4,702	-	0,248	-4,888	-
Gamma généralisée	4,536	0,130	-0,153	4,928	0,098	0,299
<b>SPP</b>						
Exponentielle	-4,484	-	-	-4,775	-	-
Weibull	4,504	-0,238	-	4,949	-0,432	-
Log-logistique	3,872	0,099	-	4,282	-0,190	-
Log-normale	3,918	0,498	-	4,358	0,808	-
Gompertz	-0,013	-3,908	-	-0,019	-3,972	-
Gamma	-0,272	-4,849	-	-0,522	-5,596	-
Gamma généralisée	4,061	0,438	0,239	4,628	0,658	0,427
<b>ToT</b>						
Exponentielle	-3,851	-	-	-3,853	-	-
Weibull	3,904	0,167	-	3,922	0,238	-
Log-logistique	3,495	0,540	-	3,524	0,634	-
Log-normale	3,425	0,088	-	3,494	-0,092	-
Gompertz	0,004	-4,035	-	0,005	-4,058	-
Gamma	0,273	-3,575	-	0,440	-3,406	-
Gamma généralisée	3,867	-0,148	0,913	3,689	-0,146	0,444

Tableau 43. Analyses de sensibilité déterministe sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Borne basse	Borne haute	Justification
<b>Population simulée</b>				
Caractéristiques des patients	Données issues de l'étude ESME			IC95%
<b>Paramètres d'efficacité</b>				
<b>PFS - Pembrolizumab + chimiothérapie</b>				
Pembrolizumab + chimiothérapie - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre A	4,06	3,69	4,43	IC95%
Pembrolizumab + chimiothérapie - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre B	0,44	0,32	0,55	IC95%
Pembrolizumab + chimiothérapie - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre C	0,24	-0,14	0,62	IC95%
<b>PFS - Chimiothérapie (control arm in trial)</b>				
Chimiothérapie (control arm in trial) - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre A	2,90	2,45	3,36	IC95%
Chimiothérapie (control arm in trial) - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre B	0,21	-0,01	0,43	IC95%
Chimiothérapie (control arm in trial) - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre C	-0,60	-1,42	0,23	IC95%
<b>OS - Pembrolizumab + chimiothérapie</b>				
Pembrolizumab + chimiothérapie - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre A	4,61	4,45	4,76	IC95%
Pembrolizumab + chimiothérapie - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre B	0,11	-0,03	0,25	IC95%
<b>OS - Chimiothérapie (control arm in trial)</b>				
Chimiothérapie (control arm in trial) - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre A	4,28	4,06	4,49	IC95%
Chimiothérapie (control arm in trial) - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre B	0,07	-0,10	0,25	IC95%
<b>TOT - Pembrolizumab + chimiothérapie</b>				
Pembrolizumab + chimiothérapie - ToT - Log-normal - Paramètre A	3,42	3,28	3,57	IC95%
Pembrolizumab + chimiothérapie - ToT - Log-normal - Paramètre B	0,09	-0,01	0,18	IC95%

TOT - Chimiothérapie (control arm in trial)				
Chimiothérapie (control arm in trial) - ToT - Log-logistic - Paramètre A	3,19	3,00	3,38	IC95%
Chimiothérapie (control arm in trial) - ToT - Log-logistic - Paramètre B	0,52	0,36	0,69	IC95%
Paramètres de coûts				
Coût d'administration	518,66 €	466,79 €	570,53 €	+/- 10%
Coût de suivi	45,45 €	40,91 €	50,00 €	+/- 10%
Coûts des traitements post-progression pour pembrolizumab + chimiothérapie	5 054,61 €	4 549,15 €	5 560,07 €	+/- 10%
Coûts des traitements post-progression pour la chimiothérapie seule	6 844,48 €	6 160,03 €	7 528,93 €	+/- 10%
Utilités par état de santé pour pembrolizumab + chimiothérapie	0,74	0,71	0,77	IC95%
Utilités par état de santé pour la chimiothérapie seule	0,74	0,69	0,78	IC95%
Coût des EI pour pembrolizumab + chimiothérapie	554,94 €	499,45 €	610,44 €	+/- 10%
Coût des EI pour la chimiothérapie seule	594,48 €	535,03 €	653,93 €	+/- 10%
Coût de fin de vie	6 967,89 €	6 271,10 €	7 664,68 €	+/- 10%

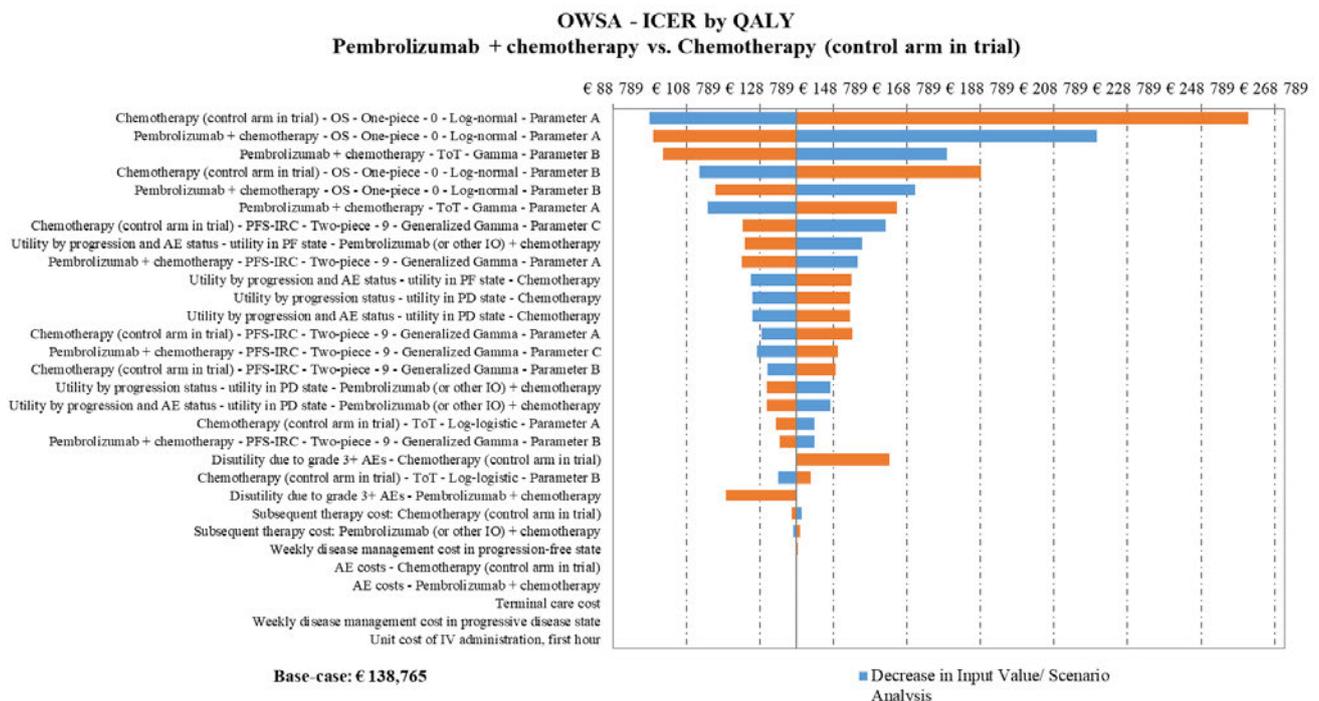
## Résultats

Tableau 44. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (analyse de référence) -- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Analyse principale – RDCR 138 765 €/QALY			Variation du RDCR associée à la		% variation du RDCR	
Variable	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Chimiothérapie (control arm in trial) - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre A	4,28	4,06 – 4,49	98 789 €	261 580 €	-28,8%	88,5%
Pembrolizumab + chimiothérapie - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre A	4,61	4,45 – 4,76	220 370 €	99 795 €	58,8%	-28,1%
Pembrolizumab + chimiothérapie – ToT – Gamma – Paramètre B	-3,57	-4,06 – -3,65	179 574 €	102 433 €	29,4%	-26,2%
Chimiothérapie (control arm in trial) - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre B	0,07	-0,10 – 0,25	112 210 €	189 025 €	-19,1%	36,2%
Pembrolizumab + chimiothérapie - OS - One-piece - 0 - Log-normal - Paramètre B	0,11	-0,03 – 0,25	171 065 €	116 616 €	23,3%	-16,0%

<b>Pembrolizumab + chimiothérapie – ToT – Gamma – Paramètre A</b>	0,27	0,10 – 0,44	114 652 €	166 126 €	-17,4%	19,7%
<b>Chimiothérapie (control arm in trial) - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre C</b>	-0,60	-1,42 – 0,23	162 918 €	124 071 €	17,4%	-10,6%
<b>Utility by progression and AE status - utility in PF state - Pembrolizumab (or other IO) + chimiothérapie</b>	0,75	0,72 – 0,78	156 562 €	124 601 €	12,8%	-10,2%
<b>Pembrolizumab + chimiothérapie - PFS-IRC - Two-piece - 9 - Generalized Gamma - Paramètre A</b>	4,06	3,69 – 4,43	155 349 €	123 850 €	12,0%	-10,7%
<b>Utility by progression and AE status - utility in PF state - Chimiothérapie</b>	0,75	0,71 – 0,80	126 406 €	153 803 €	-8,9%	10,8%

Figure 13. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022



#### 4.6.4.2. Analyse probabiliste

Tableau 45. Distributions de probabilité utilisées en analyses de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Paramètre	Distribution	Justification
<b>Paramètres de l'extrapolation pour la SSP à loi Gamma Généralisée</b>	Normale multivariée sur les paramètres A, B et C de la fonction d'extrapolation	L'ensemble des paramètres des extrapolations paramétriques sont des réels.  La distribution normale multivariée permet de tenir compte de la corrélation entre les variables
<b>Paramètres de l'extrapolation pour la SG à loi log normale</b>	Normale multivariée sur les paramètres A et B de la fonction d'extrapolation	
<b>Paramètres de l'extrapolation pour la ToT à loi log-logistique pour le bras chimiothérapie, loi Gamma pour le bras pembrolizumab</b>	Normale multivariée sur les paramètres A et B de la fonction d'extrapolation	
<b>Coûts d'administration</b>	Gamma de Moyenne 518.66 et d'écart type 103.73	La loi Gamma permet de générer des chiffres positif sautour de la valeur de reference en assumant un écart type égale à 20% de cette valeur
<b>Coûts de suivi</b>	Gamma de Moyenne 45.455 et d'écart type 9.091	La loi Gamma permet de générer des chiffres positif sautour de la valeur de reference en assumant un écart type égale à 20% de cette valeur
<b>Coûts des Els</b>	Gamma de Moyenne 554.942 et d'écart type 110.99 pour le bras pembrolizumab  Gamma de Moyenne 594.481 et d'écart type 118.89 pour le bras chimiothérapie	La loi Gamma permet de générer des chiffres positif sautour de la valeur de reference en assumant un écart type égale à 20% de cette valeur
<b>Coûts de fin de vie</b>	Gamma de Moyenne 6 967.89 et d'écart type 1393.58	La loi Gamma permet de générer des chiffres positif sautour de la valeur de reference en assumant un écart type égale à 20% de cette valeur
<b>Coûts des traitements post-progression</b>	Gamma de Moyenne 5 054.612 et d'écart type 1 010.92 pour le bras pembrolizumab  Gamma de Moyenne 6 844.481 et d'écart type 1 368.90 pour le bras chimiothérapie	La loi Gamma permet de générer des chiffres positif sautour de la valeur de reference en assumant un écart type égale à 20% de cette valeur
<b>Utilités</b>	Beta  SSP :Moyenne 0.753 et écart type 0.015  SPP :Moyenne 0.621 et écart type 0.017	Maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]

### 4.6.4.3. Analyse de sensibilité en scénario

#### Méthode

Tableau 46. Analyse de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Analyse de référence	Analyse de sensibilité
Horizon temporel	
10 ans	5 ans, 8 ans, 9 ans et 15 ans
Comparateurs	
Bras mixte de chimiothérapie – Essai KN-355	Analyse exploratoire : Pembrolizumab + chimiothérapie, chimiothérapie, bevacizumab + paclitaxel  Sous-population 1 Pembrolizumab + paclitaxel, paclitaxel, bevacizumab + paclitaxel  Sous-population 2 Pembrolizumab + taxanes, taxanes, bevacizumab + paclitaxel
Données cliniques Survie Globale	
Extrapolations selon les fonctions paramétriques choisies	Autres fonctions paramétriques
Données cliniques Survie Sans Progression	
Extrapolations selon les fonctions paramétriques choisies	Autres fonctions paramétriques
Durée de traitement	
Extrapolations selon les fonctions paramétriques choisies	Autres fonctions paramétriques
Extrapolation de la ToT de l'essai KN-355	Jusqu'à progression
Durée de traitement de pembrolizumab de 35 administrations maximum	Pas de durée de traitement maximale pour pembrolizumab
Evénements indésirables	
Prise en compte des événements indésirables	Non prise en compte des événements indésirables
Utilités	
Utilités par état de santé et en fonction des Els	Utilités en fonction du temps jusqu'au décès
	Scores d'utilité reposant la population entière de la KN-355
	Scores d'utilité issus de l'avis CEESP d'atezolizumab
Désutilités liées aux Els	
Désutilités issues de l'essai	Désutilités issues de la littérature
Traitements post-progression	

Analyse de référence	Analyse de sensibilité
Prise en compte des traitements post-progression	Non prise en compte des traitements post-progression
Coûts	
Non prise en compte du coût de test PD-L1	Prise en compte du coût de test PD-L1 pour pembrolizumab + chimiothérapie uniquement.
Coûts d'acquisition et coûts d'administration des traitements de 1ère ligne et ultérieurs	PPTTC pembrolizumab : [REDACTED]

## Résultat

Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Hypothèse	Analyse de sensibilité	RDCR Coût/QALY	Variation du RDCR
RDCR de l'analyse de référence : 138 765 €/QALY			
Horizon temporel	5 ans	205 277 €	+47,9%
	8 ans	153 246 €	+10,4%
	9 ans	145 013 €	+4,5%
	15 ans	122 140 €	-12,0%
Taux d'actualisation	0%	127 504 €	-8,1%
	4,5%	147 892 €	+6,6%

Tableau 48. Résultats de l'analyse de l'incertitude relative aux hypothèses et choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Hypothèse	Analyse de sensibilité	RDCR Coût/QALY	Variation du RDCR
RDCR de l'analyse de référence : 138 765 €/QALY			
Extrapolation de la SSP	Loi d'extrapolation : log-logistique	134 550 €	-3,0%
	Loi d'extrapolation : log-normale	130 674 €	-5,8%
Extrapolation de la SG	Loi d'extrapolation : log-logistique	133 702 €	-3,6%
	Loi d'extrapolation : gamma généralisée	115 522 €	-16,7%
Extrapolation de la durée de traitement	Loi d'extrapolation : Bras pembrolizumab + chimiothérapie : weibull	142 467 €	2,7%
	Bras chimiothérapie : exponentielle		
	Loi d'extrapolation : gamma généralisée pour les deux bras de traitement	141 796 €	2,2%
Durée de traitement	Jusqu'à progression	197 182 €	42,1%

Utilités	Utilité en fonction du temps jusqu'au décès	136 921 €	-1,3%
	Scores d'utilité reposant la population entière de la KN-355	138 455 €	-0,2%
	Scores d'utilité issus de l'avis CEESP d'atezolizumab	152 213 €	9,7%
Désutilités	Désutilités issues de la littérature	138 110 €	-0,5%
Intensité de dose relative	Pas de prise en compte de la dose relative	152 494 €	9,9%
Événements indésirables	Pas de prise en compte des événements indésirables	141 502 €	2,0%
Arrêt de traitement pour pembrolizumab	Pas de durée maximale de traitement	149 132 €	7,5%
Traitements post-progression	Pas de prise en compte des traitements pos-progression	142 460 €	2,7%
Coût de test PD-L1	Prise en compte du coût de test PD-L1 pour pembrolizumab + chimiothérapie seulement.	139 049 €	0,2%

#### 4.6.5. Analyses exploratoires

##### 1. Sous-population 1 : pembrolizumab + paclitaxel vs paclitaxel vs bevacizumab + paclitaxel

Les résultats de l'analyse coût-résultat dans la sous-population avec paclitaxel sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 49. Résultats de l'analyse en sous-population 1 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR Coût/QALY
Paclitaxel	32 164 €	0,84	
Bevacizumab + paclitaxel	83 881 €	1,04	Dominé par extension
Pembrolizumab + paclitaxel	169 160 €	2,22	99 723 €

Une analyse de sensibilité avec un HR = 1 pour la SG de bevacizumab + paclitaxel en OS a été testée.

Tableau 50. Résultats de l'analyse en sous-population 1 avec un HR = 1 pour bevacizumab + paclitaxel en OS - Rapport technique de l'industriel – Février 2022

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR Coût/QALY
Paclitaxel	32 164 €	0,84	
Bevacizumab + paclitaxel	73 251 €	0,83	Dominé par extension
Pembrolizumab + paclitaxel	169 160 €	2,22	99 723 €

## 2. Sous-population 2 : pembrolizumab + taxanes vs taxanes vs bevacizumab + paclitaxel

Les résultats de l'analyse coût-résultat dans la sous-population avec paclitaxel sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 51. Résultats de l'analyse en sous-population 2 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR Coût/QALY
Taxanes	41 596 €	1,33	
Bevacizumab + paclitaxel	116 889€	1,61	Dominé par extension
Pembrolizumab + taxanes	170 213 €	2,36	125 414 €

Une analyse de sensibilité avec un HR = 1 pour la SG de bevacizumab + paclitaxel en OS a été testée. Les résultats sont présentés dans le Tableau 52.

Tableau 52. Résultats de l'analyse en sous-population 2 avec un HR = 1 pour bevacizumab + paclitaxel en OS - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR Coût/QALY
Taxanes	41 596 €	1,33	
Bevacizumab + paclitaxel	103 101 €	1,35	Dominé par extension
Pembrolizumab + taxanes	170 213 €	2,36	125 414 €

L'association bevacizumab + paclitaxel est dominé par extension. Ce résultat est attendu étant donné que l'on attribue une efficacité moindre à bevacizumab + paclitaxel.

# 5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

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

### Comparateurs

Tableau 53. Traitements inclus dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Traitements	Justification		
	Pourcentage patients	Recommandation / utilisation dans le cadre de la population de l'étude	Commentaires
<b>Intervention incluse</b>			
<b>Paclitaxel</b>	10,66%	Oui	Données cliniques disponibles dans la population de l'indication : bras contrôle de l'essai clinique KN-355
<b>Docétaxel</b>	7,36%	Oui	Données cliniques disponibles dans une population asiatique seulement.  Compte-tenu du fait, qu'aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les taxanes, les données de, issues de l'essai KEYNOTE-355 et extrapolées dans le modèle médico-économique, sont utilisées pour représenter les taxanes en monothérapie.
<b>Gemcitabine + carboplatine</b>	9,64%	Oui	Données cliniques disponibles dans la population de l'indication : bras contrôle de l'essai clinique KN-355
<b>Paclitaxel + carboplatine</b>	11,68%	Oui	Données cliniques non disponibles. Compte-tenu du fait, qu'aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les polychimiothérapies à base de carboplatine, les données de l'association carboplatine + gemcitabine, issues de l'essai KEYNOTE-355 et extrapolées dans le modèle médico-économique, sont utilisées pour représenter les polychimiothérapies à base de sels de platine.
<b>Bevacizumab + paclitaxel</b>	22,08%	Oui	Données cliniques partiellement disponibles (i.e. SSP seulement, hypothèse conservatrice réalisée sur la SG, considérant la SG équivalente entre les patients atteints d'un cancer du sein quel que soit le sous-type et les patients atteints d'un cancer du sein triple négatifs) dans la population de l'indication : essai clinique E2100
<b>Intervention non incluses</b>			

Traitements	Justification		
	Pourcentage patients	Recommandation / utilisation dans le cadre de la population de l'étude	Commentaires
<b>Bevacizumab + paclitaxel + carboplatine</b>	12,44%	Non	Données cliniques non disponibles. Ce protocole n'a jamais été testé en 1ère ligne de traitement du mCSTN. Il s'agit du standard de traitement des carcinomes ovariens séreux de haut grade et l'un des régimes utilisés dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Selon l'avis de l'expert clinicien du comité scientifique, cette pratique relève de la liberté du praticien dans le choix du traitement.
<b>Paclitaxel + atezolizumab</b>	7,36%	Non	L'utilisation reportée est liée à l'ATU de cohorte délivrée en août 2019 en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résécable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 supérieure ou égale à 1% et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Considérant le retrait de la demande d'AMM du laboratoire Roche dans l'indication concernée par l'ATU en association au paclitaxel "du fait des résultats négatifs de l'étude IMpassion 131", l'avis défavorable de la CT et un courrier des ministres en date du 5 août 2021 "portant refus d'inscription de Tecentriq*" sur la liste des spécialités agréées aux collectivités en association au nab-paclitaxel, la prise en charge du traitement a pris fin le 11 août 2021 au titre de son ATU.
<b>Anthracyclines</b>	<1%	Oui particulièrement chez les patients naïfs de ce traitement	Données cliniques non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact compte-tenu de l'utilisation marginale.  L'utilisation marginale des anthracyclines au stade localement récurrent non résécable ou métastatique est cohérente avec les recommandations qui préconisent cette option chez les patients naïfs de ce traitement. Or, les anthracyclines sont particulièrement utilisées à des stades précoces (92% des patients traités au stade néo-adjuvant et 58% des patients traités au stade adjuvant, selon l'étude KANTAR) et disposent d'une dose maximale cumulée à vie. Pour ces raisons, un retraitement par anthracyclines ne semble pas envisagé ou alors en deuxième intention lorsque

Traitements	Justification		
	Pourcentage patients	Recommandation / utilisation dans le cadre de la population de l'étude	Commentaires
			la dose maximale cumulée n'a pas été dépassée à des stades précoces.
<b>PARPi</b>	Env 1%	Oui, uniquement chez les patientes mCSTN ayant reçu un traitement (néo)-adjuvant à base d'anthracycline ou de taxanes et avec une mutation germinale BRCA 1/2	<p>Données cliniques non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact compte-tenu de l'utilisation marginale (&lt;2%) et choix conservateur compte-tenu du coût des PARPi.</p> <p>L'utilisation marginale des PARPi peut s'expliquer par la faible fréquence de la mutation germinale BRCA1/2 dans le mCSTN (5-10%) ; il est attendu que l'utilisation reste marginale dans la population de l'indication pour les raisons suivantes :</p> <p>l'absence d'un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale de cette classe thérapeutique ;</p> <p>chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1, la mutation germinale BRCA1/2 est faiblement exprimée (7,4%) (10);</p> <p>l'opportunité pour le clinicien de proposer les PARPi en 2ème intention ;</p>
<b>Autres agents anti-néoplasiques</b>	<p>&lt;1% pour la plupart des protocoles</p> <p>3,55% pour capecitabine</p> <p>2,79% pour eribuline</p>		Données cliniques comparatives non disponibles dans la population de l'indication. Faible impact compte-tenu de l'utilisation marginale.

Tableau 54. Description des principaux traitements de 1ère ligne du mCSTN dans l'étude Kantar - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

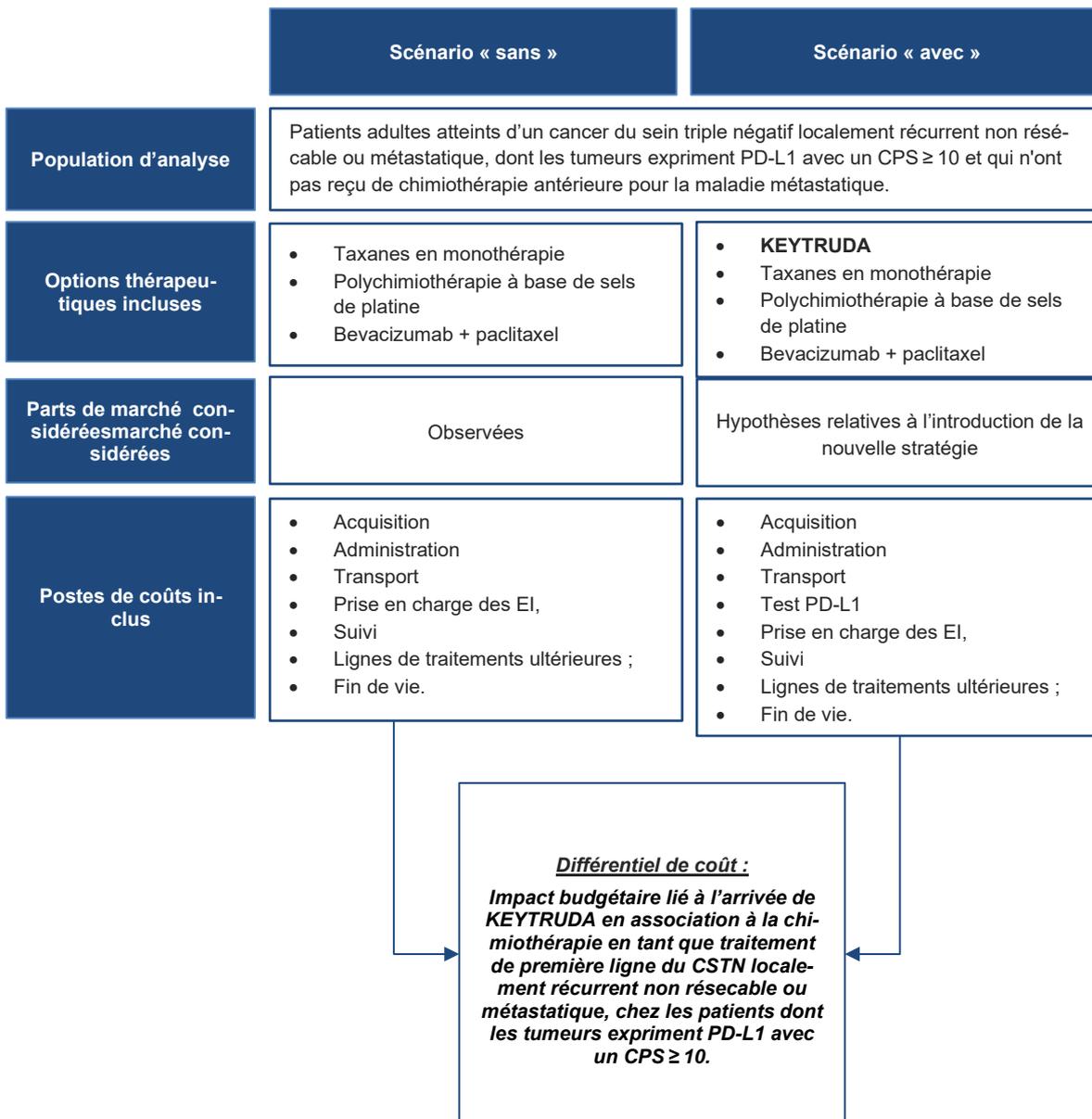
Traitements de 1ère ligne	Pourcentage de patients (N=394)
Bevacizumab + paclitaxel	22,08%
Polychimiothérapies à base de carboplatine	21,32%
Paclitaxel + carboplatine	11,68%
Gemcitabine + carboplatine	9,64%



Taxanes en monothérapie				
Bevacizumab + paclitaxel				
Total	100%	100%	100%	

## Modèle de l'AIB

Figure 14. Structure du modèle - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022



### 5.3. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité.

Les coûts intégrés dans l'AIB sont :

- Les coûts d'acquisition des traitements pour molécules hors-GHS (pré-progression et post-progression) ;
- Les coûts d'administration des traitements (pré-progression et post-progression) ;
- Les coûts liés au transport en lien avec l'administration, la prise en charge des EI et la fin de vie ;
- Les coûts de test PD-L1 ;
- Les coûts de prise en charge de la pathologie (i.e. incluent les coûts liés aux consultations médicales, aux actes techniques et aux actes de biologie médicale.) ;
- Les coûts de prise en charge des EI ;
- Les coûts de fin de vie ;

### 5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

##### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 56. Effectifs des populations - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>Population cible</b>					
<b>Scénario SANS Pembrolizumab en association à la chimiothérapie</b>					
<b>Population rejointe</b>	Chimiothérapie seule	■	■	■	■
	Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■	■
	Total	■	■	■	■
<b>Scénario AVEC Pembrolizumab en association à la chimiothérapie</b>					
<b>Population rejointe</b>	KEYTRUDA + chimiothérapie	■	■	■	■
	Chimiothérapie seule	■	■	■	■
	Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■	■
	Total	■	■	■	■

## Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 57. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans KEYTRUDA - - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>SCENARIO SANS PEMBROLIZUMAB EN ASSOCIATION</b>				
<b>Chimiothérapie seule</b>				
Acquisition				
Administration				
Transport	1 626 137	2 518 658	2 957 602	7 102 397
Événements indésirables	7 070 755	7 113 179	7 155 858	21 339 792
Suivi de la maladie	679 399	1 137 715	1 362 410	3 179 524
Traitements post-progression	1 659 717	2 656 388	2 900 816	7 216 921
Décès	495 468	1 231 963	1 613 801	3 341 233
<b>TOTAL</b>				
<b>Bevacizumab + paclitaxel</b>				
Acquisition				
Administration				
Transport	972 141	1 681 948	2 041 849	4 695 939
Événements indésirables	2 508 934	2 523 988	2 539 131	7 572 053
Suivi de la maladie	411 441	754 482	928 159	2 094 082
Traitements post-progression	799 183	1 354 220	1 576 480	3 729 883
Décès	221 624	770 920	1 056 718	2 049 263
<b>TOTAL</b>				
<b>TOTAL</b>				

Tableau 58. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec KEYTRUDA - - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

<b>SCENARIO AVEC PEMBROLIZUMAB EN ASSOCIATION</b>				
<b>Pembrolizumab + chimiothérapie</b>				
Acquisition				
Administration	6 566 286	13 761 056	18 609 714	38 937 056
Transport	2 295 331	4 455 421	5 877 729	12 628 480





## 5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

### Méthode

Tableau 60. Analyses de sensibilité - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Taille de la population cible	1 134 en année 1 1 140 en année 2 1 147 en année 3	Borne basse : 1 060 en année 1 1 067 en année 2 1 073 en année 3  Borne haute : 1 207 en année 1 1 214 en année 2 1 222 en année 3	Estimer le poids de la population cible dans le résultat
Traitements post-progression	Prise en compte des traitements post-progression	Non prise en compte des traitements post-progression	Estimer le poids de la prise en compte des traitements consécutifs dans le résultat
Évènements indésirables (EI)	Prise en compte des EI	Non prise en compte des EI	Estimer le poids des EI dans le résultat
Intensité de dose	Issue de l'étude KEYNOTE-355	100% pour tous les traitements	Estimer le poids du paramètre dans le résultat
Durées maximales de traitement pour KEYTRUDA	Durée maximale jusqu'à 35 cycles	Sans durée maximale de traitement pour KEYTRUDA	Estimer le poids d'une continuité de traitement jusqu'à perte du bénéfice
Durée de traitement	Utilisation de la PFS de l'essai KN-355	Utilisation de la ToT de l'essai KN-355 (Suite à la modification de la distribution utilisée pour l'extrapolation de la ToT dans le modèle cout-efficacité, la distribution gamma a également été prise en compte dans le modèle d'impact budgétaire)	Estimer le poids du paramètre dans le résultat
		Autre choix d'extrapolation paramétrique	Estimer le poids du paramètre dans le résultat
Coût d'acquisition de KEYTRUDA (prix PPTTC, en vigueur)	2 647,04 €	-25%	Estimer le poids du prix de KEYTRUDA dans le résultat
		-40%	
		-50%	

Tableau 61. Parts de marché alternatives testées en analyse de scénario – Source : rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario 1a : fin du financement dérogatoire de l'association bevacizumab + paclitaxel (redistribution sur l'association KEYTRUDA + chimiothérapie)			
Pembrolizumab + chimiothérapie	■	■	■
Pembrolizumab + polychimiothérapies à base de carboplatine	■	■	■
Pembrolizumab + taxanes en monothérapie	■	■	■
Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■
Polychimiothérapies à base de carboplatine	■	■	■
Taxanes en monothérapie	■	■	■
Scénario 1b : fin du financement dérogatoire de l'association bevacizumab + paclitaxel (redistribution sur taxanes en monothérapie)			
Pembrolizumab + chimiothérapie	■	■	■
Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■
Polychimiothérapies à base de carboplatine	■	■	■
Taxanes en monothérapie	■	■	■
Scénario 2 : pénétration très rapide sur le marché de KEYTRUDA + chimiothérapie			
Pembrolizumab + chimiothérapie	■	■	■
Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■
Polychimiothérapies à base de carboplatine	■	■	■
Taxanes en monothérapie	■	■	■
Scénario 3 : pénétration progressive sur le marché de KEYTRUDA + chimiothérapie			
Pembrolizumab + chimiothérapie	■	■	■
Bevacizumab + paclitaxel	■	■	■
Polychimiothérapies à base de carboplatine	■	■	■
Taxanes en monothérapie	■	■	■

## Résultats

Tableau 62. Résultats des analyses de scénario sur l'inclusion des EI et sur la population cible (en €) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence ■■■■■■				
Durée maximale de traitement pour Pembrolizumab	Durée maximale jusqu'à 35 cycles	Aucune durée maximale	■■■■■	+ 6,2%

<b>Traitements post-progression</b>	Prise en compte	Absence de prise en compte	██████████	+ 0,6%
<b>Évènements indésirables (EI)</b>	Prise en compte	Sans EI	██████████	- 1,9%
<b>Population cible</b>	1 135 en année 1 1 142 en année 2 1 149 en année 3	Borne basse : 1 060 en année 1 1 066 en année 2 1 073 en année 3	██████████	- 6,5%
		Borne haute : 1 209 en année 1 1 216 en année 2 1 223 en année 3	██████████	+ 6,5%
<b>Intensité de dose</b>	Issue de l'étude KEYNOTE-355	100% pour tous les traitements	██████████	+ 10,7%
<b>Durée de traitement</b>	Utilisation de la SSP de l'essai KN-355	Utilisation de la ToT de l'essai KN-355	██████████	- 18,8 %
		Autre choix d'extrapolation paramétrique pour la SSP	██████████	- 1,3 %

Tableau 63. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché (en €) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022

	Paramètres	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	Variation de l'impact budgétaire
<b>Analyse de référence</b>	Parts de marché de l'analyse de référence	██████████	/
<b>Scénario 1a</b> fin du financement dérogatoire de l'association bevacizumab + paclitaxel (redistribution sur l'association KEYTRUDA + taxane)		██████████	+ 4,3%
<b>Scénario 1b</b> fin du financement dérogatoire de l'association bevacizumab + paclitaxel (redistribution sur taxanes en monothérapie)		██████████	- 2,6%
<b>Scénario 2</b> Pénétration très rapide sur le marché de Pembrolizumab + chimiothérapie		██████████	+ 5,2%
<b>Scénario 3</b> Pénétration progressive sur le marché de Pembrolizumab + chimiothérapie		██████████	- 9,5%



# Table des annexes

---

Aucune entrée de table des matières n'a été trouvée.

## 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 18/11/2021) ;
- Rapport technique « Titre » (version 18/11/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 18/11/2021)

Réponses aux questions techniques adressées le 08/02/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

### Contexte, impact revendiqué et pathologie

1. Pouvez-vous indiquer les chiffres d'affaires annuel attendus à 2 ans (en précisant HT et TTC) pour :
  - L'ensemble des indications ?
  - L'indication évaluée ?
2. Pouvez-vous indiquer :
  - la dépense moyenne par patient en précisant HT et TTC ?
  - le montant remboursable par an dans l'indication ?

### Choix structurant de l'évaluation

#### Horizon temporel (cf. analyse de sensibilité)

3. Il est attendu une discussion sur l'incertitude relative au choix de l'horizon temporel retenu en analyse de référence.

*Explication : le choix d'un horizon temporel de 10 reste incertain au regard des médianes de survie observées dans l'essai KEYNOTE-355 pour les bras pembrolizumab et chimiothérapies (23 mois versus 16,1 mois respectivement). Par ailleurs, sauf erreur de notre part, il n'existe pas de données épidémiologiques de long terme confortant ce choix.*

#### Compareur(s)

4. Pouvez-vous justifier les options comparées en vous fondant sur les données d'utilisation récentes en France au même titre que les recommandations de prise en charge ?

*Explication : en plus des éléments d'argumentaire détaillés, une présentation sous forme de tableau synthétique tel que proposée ci-dessous pourrait être utilisée*

5. Il est attendu une discussion argumentée quant à l'utilisation d'un bras « chimiothérapie » unique utilisant les données d'efficacité de certaines taxanes (paclitaxel et nab-paclitaxel) et de sels de platines (gemcitabine + carboplatine) issus de l'essai KEYNOTE-355. Pouvez-vous justifier ce regroupement notamment en termes d'efficacité, de tolérance et de profil des patients traités ? Il est attendu une documentation détaillée afin de valider cette démarche.
6. Pouvez-vous justifier et documenter l'hypothèse d'équivalence entre les chimiothérapies présentées dans l'essai KEYNOTE-355 et les autres chimiothérapies telles que le docétaxel et le carboplatine + paclitaxel ?
7. L'exclusion du compareur bevacizumab + paclitaxel dans l'analyse de référence pose problème en raison de sa fréquence d'utilisation en pratique courante (22,08% selon l'étude de Kantar et 36% selon les parts de marché de l'AIB dans le scénario sans pembrolizumab) :
  - Il a été proposé lors de la rencontre pré-dépôt : « qu'en l'absence de preuve sur l'efficacité du bevacizumab dans la population concernée, il est préférable de retenir en analyse de référence une hypothèse conservatrice, qui ne favorise pas le produit évalué (le pembrolizumab). Des arguments cliniques pourront venir supporter le choix qui sera fait en analyse de référence, et une analyse de sensibilité pourra décrire l'impact de cette hypothèse sur le

résultat ». Il a été également rappelé l'éventualité d'exploiter une cohorte française. Une documentation de la prise en compte de cette proposition est très attendue.

- Des analyses exploratoires en sous-population méthodologiquement fragiles ont été proposées par l'industriel pour pallier l'absence du bevacizumab + paxlitaxel dans l'analyse de référence. En l'absence d'une intégration de ce comparateur important dans l'analyse de référence, une discussion de l'incertitude sur le panier des comparateurs formant la frontière d'efficacité est attendue.

### **Population d'analyse**

8. Au-delà de la fragilité des analyses exploratoires, pouvez-vous expliquer pour quelles raisons avez-vous restreint une des sous-populations aux patients éligibles aux taxanes ? Ce choix semble peu justifié notamment au regard de l'intégration des taxanes dans toute la population de l'analyse de référence, et dans l'analyse d'impact budgétaire.

---

## **Choix de modélisation**

### **Bras de traitement et population simulés**

9. Dans le rapport technique (page 75), il est mentionné « la représentativité de la population de l'essai KEYNOTE-355 à la population française semble assurée » alors que dans l'Annexe 1 (pages 3-4), selon l'expert clinique sollicité par l'industriel, « l'essai KN-355 semble non transposable à la France car 30,6% des patients sont traités par nab-paclitaxel, or ce traitement n'est pas remboursé en France » et « la stratégie carboplatine + gemcitabine semble trop représentée dans l'essai KN-355 (55%) ». Pouvez-vous documenter la transposabilité de la population de l'essai KEYNOTE-355 à celle de la population de l'indication en France ?
10. Il est indiqué dans le rapport technique (page 75) que « la représentativité de la population de l'essai KEYNOTE-355 à la population française semble assurée » sans toutefois le démontrer. Pouvez-vous documenter cette affirmation et présenter un tableau comparant les caractéristiques de la population simulée et celles de patients susceptibles d'être traités en pratique courante française ?

*Explication : certaines caractéristiques des patients simulée sont comparées à celles de la cohorte ESME (et présentent des différences) mais sont insuffisantes pour juger de la transposabilité de la population de l'essai.*

### **Source des données de survie**

11. L'analyse de référence porte sur des « cut-off d'extraction » des données de survie globale et sans progression différentes. Pouvez-vous justifier ce choix et sa pertinence méthodologique ?

*Explication : Dans le rapport technique de l'analyse d'efficacité, l'analyse de la survie sans progression correspondait à la date de l'extraction de la 2ème analyse intermédiaire (« cut-off » du 11 décembre 2019. En revanche, l'analyse de la survie globale (analyse finale) correspondait au « cut-off » du 15 juin 2021).*

### **Choix, structure du modèle et modélisation**

12. Un modèle d'aire sous la courbe a été retenu dans l'évaluation économique. Dans le Tableau 45 du rapport technique (page 107), il est renseigné une répartition des traitements selon plusieurs lignes de traitement (2e, 3e et 4e ligne de traitement). Au regard de cette répartition, pouvez-vous justifier davantage le choix de ce type de modèle ?

## Evènements intercurrents

13. Pouvez-vous présenter dans un tableau les évènements indésirables ainsi que leur fréquence par bras de traitement retenus dans la modélisation ?
14. Pouvez-vous présenter la fréquence des EI de grade 5 dans l'essai pivot KEYNOTE-355 et les intégrer le cas échéant dans le modèle ?
15. Pouvez-vous préciser l'intégration des EI dans l'analyse de référence : ont-ils été modélisés en une fois ou à chaque cycle ? Pouvez-vous justifier l'approche choisie et proposer une analyse de sensibilité en scénario retenant l'approche alternative ?
16. Il est mentionné dans le rapport technique (page 97) que « la durée moyenne de chaque EI est utilisée dans le modèle ». Pouvez-vous documenter la méthode d'estimation de cette durée ?
17. Pouvez-vous documenter la récurrence des EI : délai d'apparition du 1er, du 2e et nième EI et le cas échéant le nombre d'EI qui se répètent ?
18. Des informations facilitant la bonne compréhension de l'intégration des traitements post-progression dans la modélisation sont manquantes. Pouvez-vous :
  - expliciter clairement la méthode d'intégration des traitements en post-progression (modélisés en une fois/à chaque cycle de traitement) ;
  - présenter les traitements post-progression observés en pratique courante française ;
  - discuter la transposabilité des traitements observés en post-progression dans l'essai keynote-355 à ceux observés en pratique courante française ?

## Extrapolation

19. Pouvez-vous justifier et documenter davantage l'identification d'un « temps de découpage » pour la survie sans progression ? Pouvez-vous fournir un test statistique confirmant la pertinence de l'application d'une extrapolation à partir de ce temps de découpage ? Sauf argument robuste, il est attendu d'appliquer une approche standard en analyse de référence.
20. Pouvez-vous justifier la pertinence méthodologique de l'application de deux approches d'extrapolation différentes de la survie globale et de la survie sans progression ? Il est attendu une analyse de sensibilité en scénario l'approche non retenue en analyse de référence.

*Explication : l'extrapolation de la SG repose sur l'approche « one-piece » fondée sur la distribution log-normale. En revanche, la SSP repose sur l'approche « two-piece » fondée sur la distribution Gamma Généralisée.*

21. La fonction log-normale est choisie en analyse de référence pour l'extrapolation des données de Time to Treatment (ToT) du bras pembrolizumab-chimiothérapie sans aucune justification.
  - Pouvez-vous justifier le choix de la loi retenue ?
  - Le traitement est administré jusqu'à 35 cycles selon l'essai clinique et conformément au RCP. Toutefois ce choix ne semble pas s'observer sur les courbes modélisées jusqu'à 10 ans. Pouvez-vous vérifier ces observations ?

---

## Identification, mesure et valorisation des utilités

---

22. D'une manière générale, dans la rédaction de cette section, il est attendu une harmonisation entre les informations communiquées dans le rapport technique et l'annexe fournie. Certaines informations importantes ont été fournies dans l'annexe mais pas dans le rapport technique (exemple : utilisation d'un modèle mixte, estimations brutes des utilités, estimation des utilités à partir du modèle statistique).
23. Pouvez-vous argumenter l'absence de la collecte du questionnaire EQ-5D-5L dans l'essai KEYNOTE-355 ?
24. Dans le rapport technique de l'efficacité, pouvez-vous confirmer que les scores d'utilité ont été estimés sur la même population que ceux des critères principaux d'efficacité et conformément à l'indication du produit ?
25. Les scores d'utilités intégrés dans l'analyse de référence reposent sur une approche non standard, sauf erreur de notre part, non justifiée dans la littérature scientifique :
  - Pouvez-vous documenter davantage l'observation suivante : « si la date d'achèvement d'un questionnaire EQ-5D se situait entre la date de début et la date de fin de tout effet indésirable de grade 3+, celui-ci était considéré comme un questionnaire collecté « au cours un événement indésirable » de grade 3 ou 4 » ?
  - Pouvez-vous donner la répartition de ces populations en fonction du recueil du questionnaire EQ-5D à chaque visite ?
  - Sauf argument robuste recevable, il est attendu l'utilisation d'une méthode d'estimation standard sans distinction d'un état pré-progression sans versus avec événements indésirable dans l'analyse de référence. A souligner que 78% de la population du bras pembrolizumab présente un événement indésirable de grade 3-5.
26. En relation avec la question 25, pouvez-vous vérifier et/ou mettre à jour les désutilités dans l'analyse de référence et les analyses de sensibilité en scénario ?
27. Pouvez-vous documenter les formules de calcul des scores d'utilité associé aux états de santé et fondés sur les résultats du modèle statistique ?
28. Pouvez-vous présenter les durées des EI associées aux désutilités prises en compte dans le modèle (analyse de référence et/ou analyse de sensibilité en scénario ?
29. Pouvez-vous vérifier si les utilités et désutilités spécifiques aux immunothérapies (pembrolizumab) ont été prises en compte dans le modèle ?

## Identification, mesure et valorisation des coûts

30. Le rapport mentionne : « Si la toxicité était liée à la fois au pembrolizumab/placebo et à la chimiothérapie, les doses de chimiothérapie devaient être réduites, interrompues ou arrêtées et le traitement par pembrolizumab ou placebo devait être interrompu ou arrêté selon la pratique clinique de chaque pays/centre. Les patientes pouvaient continuer sous pembrolizumab/placebo seul ». Pouvez-vous clarifier ce point et préciser s'il a été pris en compte dans l'analyse des coûts ?
31. Les ressources consommées dans le cadre du suivi de la pathologiques sont renseignées par un seul expert. Pouvez-vous davantage documenter ce poste de coût ?
32. Dans le rapport technique (page 105) il est mentionné : « la notion de dose relative est prise en compte dans l'analyse de référence ... pour chaque traitement ». S'agit-il d'hypothèse ou d'une information provenant d'une source à clarifier ?
33. Sauf argument contraire, pouvez-vous intégrer le coût du test PD-L1 puisque pembrolizumab est le premier traitement anti-PD-L1 indiqué dans le traitement du cancer du sein triple négatif avec un CPS > 10 (et l'intégrer également dans le scénario avec

pembrolizumab dans l'AIB) ? Il est attendu a minima son intégration dans une analyse de sensibilité.

34. Pouvez-vous documenter davantage l'estimation des coûts de transport notamment en tenant compte des distances par rapport aux centres de traitement ?
35. Il est attendu une précision des montants des coûts associés à certains EI notamment la diarrhée et la fatigue au regard de leurs durées (en lien avec la question 16) ?

---

## Validation

36. Les données utilisées dans l'exercice de validation externe ne portent pas sur la même pathologie étudiée. Un exercice de validation externe fondée sur des données portant sur le cancer triple négatif est attendu.
37. Pouvez-vous réaliser une validation externe des données du bras « chimiothérapie » à partir d'une cohorte française ?

*Explication : Dans le rapport technique, il est mentionné que 11,3% des patients de la cohorte ESME sont en vie à 5 ans, et pourtant seulement 5% des patients du bras chimiothérapie sont en vie à cette même date, selon le modèle. Une comparaison des résultats et des hypothèses du modèle avec des modèles issus d'évaluation économique portant sur le cancer du sein triple négatif est attendu.*

---

## Analyses de sensibilité

38. Il est mentionné dans le Tableau 77 du rapport technique (page 132) que des paramètres A et B des distributions statistiques ont été prises en compte dans les analyses de sensibilité déterministe. Pouvez-vous préciser et définir ce que représentent ces paramètres ?
39. Il est attendu une présentation claire et détaillée des paramètres de l'analyse probabiliste (paramètres, distributions, source et justification). Cette présentation devrait également figurer dans le rapport technique de l'efficacité mis à jour (post- échange technique).
40. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ? Pouvez-vous présenter les résultats probabilistes et actualisés du modèle (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en €/années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?
41. Des analyses de sensibilité en scénario (la 2e et la 3e meilleures distributions paramétriques) portant sur l'extrapolation de la durée de traitement (ToT) sont attendues, et la 3e meilleure distribution paramétrique pour la SSP et la SG.
42. Des analyses de sensibilité selon les horizon temporels suivants sont attendues : 2, 3, 5, 7, 8 et 9 ans ?
43. Il est mentionné dans le rapport technique (page 123) que « les analyses de sensibilité probabilistes multivariées reposent sur l'hypothèse d'indépendance des paramètres. En effet, les informations nécessaires au modèle proviennent de diverses références ne rendant pas possible l'estimation des corrélations ». Pouvez-vous préciser cette phrase et étayer l'argumentaire justifiant l'absence d'estimation des corrélations ?
44. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario sur des scores d'utilité fondés sur la population totale de l'essai KEYNOTE-355 ?

45. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario intégrant des scores d'utilité issus de la littérature et des avis antérieurs portant sur le cancer du sein triple négatif ?
46. Serait-il possible de réaliser une analyse de sensibilité en scénario retenant les critères cliniques (SSP et SG) issus du même cut-off d'extraction (i.e. le cut-off le plus récent) ?
47. Sauf erreur de notre part, les résultats des analyses de sensibilité sur toutes les composantes de coûts ne sont pas présentés. Pouvez-vous les intégrer dans le rapport technique mis à jour ?

---

## Analyses d'impact budgétaire

---

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

### Choix structurants de l'évaluation

#### *Population cible*

49. Pouvez-vous vérifier si l'étude de l'INCA mentionnée dans l'estimation de la population cible (i.e. le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France) représente la publication la plus récente ?
50. Dans l'estimation de la population cible (page 21), l'industriel se fonde sur un avis d'expert pour estimer les patients qui seraient d'emblée diagnostiqués aux stades localisés et métastatiques. De plus, le pourcentage des patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  est fondé sur les résultats de l'étude KEYNOTE-355. Il est attendu :
  - Une documentation sur les arguments utilisés dans l'avis d'expert ;
  - Une discussion de l'impact de l'incertitude portant sur ces sources (avis d'expert et essai KEYNOTE-355) sur l'estimation de la population cible.

#### *Horizon temporel*

51. Pouvez-vous davantage justifier l'horizon temporel retenu (3 ans) ? Sauf argument contraire, il est attendu un horizon temporel de 5 ans dans l'analyse de référence.

#### *Comparateurs*

52. L'intégration du bevacizumab + paclitaxel dans l'analyse de référence de l'impact budgétaire (ou autre analyse) doit être faite en lien en réponse aux questions 7 et 8, compte tenu des limites identifiées portant sur la prise en compte de ce comparateur. Il est attendu une analyse en scénario sur le choix qui ne sera pas retenu en analyse de référence.

#### *Parts de marché*

53. Pouvez-vous davantage justifier les parts de marché retenus notamment au regard de l'étude de marché fournie (étude Kantar) et au poids de bevacizumab + paclitaxel dans la prise en charge en France de l'indication évaluée ?

### Modèle de l'impact budgétaire

54. Le modèle de l'impact budgétaire se fonde sur des cohortes incidentes successives. Pouvez-vous étayer cette hypothèse et présenter un schéma la justifiant ?

### Analyses de sensibilité

55. Dans le rapport technique (page 32), la deuxième analyse de sensibilité en scénario sur les parts de marché n'est pas mentionnée. Pouvez-vous indiquer cette analyse ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Schéma de l'étude KEYNOTE-355	44
Figure 2. Procédure de sélection des fonctions d'extrapolation – Source : Latimer et al. 2013	54
Figure 3. Courbes de risque cumulé d'évènement pour la SG issue de KEYNOTE-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	55
Figure 4. Courbes de SG de la chimiothérapie seule extrapolées - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	56
Figure 5. Courbes de SG de pembrolizumab + chimiothérapies extrapolées - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	57
Figure 6 : Courbes sélectionnées pour l'extrapolation de la SG - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	57
Figure 7. Courbes de risque cumulé d'évènement pour la SSP issue de KEYNOTE-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	58
Figure 8. Courbes de SSP de la chimiothérapie seule extrapolées avec un découpage à 9 semaines - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	59
Figure 9. Courbes de SSP de pembrolizumab + chimiothérapie extrapolées avec un découpage à 9 semaines - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	60
Figure 10 : Courbes sélectionnées pour l'extrapolation de la SSP - Rapport technique de l'industriel – Février 2022	60
Figure 11. Courbe de survie globale en 1ère ligne du CSTN métastatique – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	71
Figure 12. Survie globale issue de la publication Grinda T. et al. 2021 dans le CSTN métastatique - cohortes successives de 2008 à 2016 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	72
Figure 13. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	78
Figure 14. Structure du modèle - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	88

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	10
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	11
Tableau 3. Contexte administratif*	12
Tableau 4. Contexte clinique	13
Tableau 5. Etudes faisant l'objet d'une évaluation par l'EMA	14

Tableau 6. Options thérapeutiques envisagées dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	37
Tableau 7. Synthèse des données disponibles – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	42
Tableau 8. Chimiothérapies de l'étude KEYNOTE-355	44
Tableau 9. Caractéristiques de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	47
Tableau 10. Caractéristiques des patients français de l'essai KEYNOTE-355 (population PD-L1 CPS $\geq$ 10) et de la cohorte ESME - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	49
Tableau 11. fréquence des EI intégrés dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	50
Tableau 12. Nombres moyens d'EI par patient - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	52
Tableau 13. Intensité de la dose relative observée dans l'essai KEYNOTE-355 pour l'ensemble des composants - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	53
Tableau 14. Qualité d'ajustement pour la SG pour la chimiothérapie seule - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	55
Tableau 15. Qualité d'ajustement pour la SG pour pembrolizumab + chimiothérapie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	56
Tableau 16. Qualité d'ajustement pour la SSP pour la chimiothérapie seule - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	58
Tableau 17. Qualité d'ajustement pour la SSP pour pembrolizumab + chimiothérapie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	59
Tableau 18. Synthèse des données d'utilité - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	61
Tableau 19. Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps chez les patients PD-L1 CPS $\geq$ 10 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	61
Tableau 20. désutilités liées aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	62
Tableau 21. Posologie des interventions à comparer dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	64
Tableau 22. Doses relatives - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	64
Tableau 23 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	65
Tableau 24. Etude KantarHealth – Q4 2020 – Protocoles de prise en charge en 2ème, 3ème ligne et 4ème ligne et plus de traitement du CSTN métastatique en France - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	65
Tableau 25. Distribution des traitements reçus en post-progression d'après l'essai KEYNOTE-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	65

Tableau 26. Interventions en post-progression intégrées dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	66
Tableau 27 : Coûts d'acquisition des différents traitements - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	67
Tableau 28. Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	67
Tableau 29. Coût de transport - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	67
Tableau 30. Ressources mensuelles consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un mCSTN (dires d'expert) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	68
Tableau 31. Valorisation du coût des consultations médicales - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	68
Tableau 32. Valorisation des examens de biologie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	68
Tableau 33. Valorisation des actes techniques - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	69
Tableau 34. Valorisation des EI liés aux traitements de l'essai KN-355 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	69
Tableau 35. Calcul des coûts liés à la fin de vie - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	70
Tableau 36. Données de SG et de SSP relatives à la modélisation du bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-355 versus les données ESME issues du dossier CEESP atezolizumab - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	71
Tableau 37. Comparaison des données de SG et de SSP du bras chimiothérapie modélisé de la KEYNOTE-355 avec la publication Grinda T. et al. 2021 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	72
Tableau 38. Résultats de l'analyse principale - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	73
Tableau 39. Coûts par poste pour l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	73
Tableau 40. Résultats actualisés de l'analyse de référence en QALY - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	73
Tableau 41. Pourcentages de patients dans les trois états de santé du modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	74
Tableau 42. Paramètres estimés pour chaque fonction testée sur les données de SG, de SSP et de ToT - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	75
Tableau 43. Analyses de sensibilité déterministe sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	76
Tableau 44. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (analyse de référence) -- Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	77
Tableau 45. Distributions de probabilité utilisées en analyses de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	79

Tableau 46. Analyse de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	80
Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	81
Tableau 48. Résultats de l'analyse de l'incertitude relative aux hypothèses et choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	81
Tableau 49. Résultats de l'analyse en sous-population 1 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	82
Tableau 50. Résultats de l'analyse en sous-population 1 avec un HR = 1 pour bevacizumab + paclitaxel en OS - Rapport technique de l'industriel – Février 2022	82
Tableau 51. Résultats de l'analyse en sous-population 2 - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	83
Tableau 52. Résultats de l'analyse en sous-population 2 avec un HR = 1 pour bevacizumab + paclitaxel en OS - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	83
Tableau 53. Traitements inclus dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	84
Tableau 54. Description des principaux traitements de 1ère ligne du mCSTN dans l'étude Kantar - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	86
Tableau 55. Parts de marché du scénario avec et sans KEYTRUDA - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	87
Tableau 56. Effectifs des populations - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	89
Tableau 57. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans KEYTRUDA - - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	90
Tableau 58. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec KEYTRUDA - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	90
Tableau 59. Impact budgétaire (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement – Source : Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	91
Tableau 60. Analyses de sensibilité - Rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	93
Tableau 61. Parts de marché alternatives testées en analyse de scénario – Source : rapport technique de l'industriel – Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	94
Tableau 62. Résultats des analyses de scénario sur l'inclusion des EI et sur la population cible (en €) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	94
Tableau 63. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché (en €) - Source : rapport technique de l'industriel – Février 2022	95

# Références bibliographiques

---

- Defossez G, L. G.-P. (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. *Santé Publique France*.
- Grinda T, A. A.-H. (2021). Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *X. V, 6(3):100114*.
- Gupta GK, C. A. (2020). Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers (Basel), 12(9)*.
- He J, X. L. (2015). Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma, 56(4):1033-42*.
- O'Shaughnessy. (2005). Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist., 10 Suppl 3:20-9*.

# Abréviations et acronymes

---

<b>AR</b>	Analyse de référence
<b>AV</b>	Année de vie
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CNEDIMTS</b>	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
<b>CPS</b>	Combined Positive Score
<b>CSTN</b>	Cancer du sein triple négatif
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>PD-L1</b>	Programmed Death-Ligand 1
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>SEESP</b>	Service évaluation économique et santé publique
<b>SG</b>	Survie globale
<b>SSP</b>	Survie sans progression

---

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

---

