



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE


KEYTRUDA (pembrolizumab)

En association au lenvatinib dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine, reçu quel que soit le stade, et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Validé par la CEESP le 10 mai 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	32
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	36
4. Compléments sur l'étude d'efficience	38
4.1. Modélisation	38
4.1.1. Population simulée	38
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	39
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	39
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	42
4.2.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	42
5. Compléments sur l'analyse d'impact budgétaire	49
5.1. Résultats détaillés de l'analyse d'impact budgétaire	49
5.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	50
Table des annexes	54
Table des illustrations et des tableaux	58
Références bibliographiques	60
Abréviations et acronymes	61

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mai 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 France, soutient une demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine, reçu quel que soit le stade, et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 15/11/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1 632 patientes par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2647,04€ PPTTC (2592,598€ HT), pour 100mg (J.O. n°00271 du 22/11/2019).

La CEESP évalue concomitamment LENVIMA (lenvatinib) dans la même indication.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 126 247 €/QALY versus chimiothérapies au prix de 5 294,08 € PPTTC retenu dans la modélisation;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de 5 294,08 € PPTTC 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^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le cancer du sein triple négatif précoce, le carcinome à cellules rénales post néphrectomie, les tumeurs solides avancées, le cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR, le mélanome de stade II réséqué à haut risque.

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

Dans le cadre de ce dossier, deux contributions d'association françaises ont été transmises à la HAS. La contribution de l'association Patients en Réseau se fonde sur le témoignage d'une patiente de 65 ans, vivant au Canada et traitée par pembrolizumab associé au lenvatinib depuis mai 2021 pour un carcinome séreux de l'endomètre de haut grade, au stade 4B avec carcinomatose péritonéale et recueilli par le groupe de travail « Accès précoces et contributions » via les réseaux sociaux et la plateforme « Mon réseau® cancer gynéco ». Les traitements actuels sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces traitements sont des traitements lourds, mal tolérés qui impactent fortement la qualité de vie des patientes et de leur entourage proche. La contribution insiste sur l'attente des patientes vis-à-vis d'un nouveau traitement mieux toléré et moins contraignant. Dans cette perspective, le pembrolizumab associé au lenvatinib est une nouvelle thérapeutique qui semble présenter beaucoup moins d'effets indésirables et être beaucoup moins contraignante pour les patientes et leur entourage. Le témoignage rapporté dans cette contribution évoque notamment des effets indésirables gérables par un suivi rapproché, avec un arrêt de traitement temporaire de l'association et l'adaptation de la dose du lenvatinib en cas de besoin. La synthèse de cette contribution se conclut sur le constat de la patiente d'un espoir et d'une énergie retrouvée suite à la mise sous traitement et par son souhait que « dans un avenir pas trop lointain, ces traitements qui ont démontré leur efficacité par rapport au traitement standard, deviennent à leur tour le traitement standard ».

La contribution de l'association IMAGYN se fonde le recueil de l'expérience des patientes via les lignes téléphoniques de l'association et les cafés IMAGYN. Cette contribution met en avant l'impact des traitements actuels (chirurgie lourde, chimiothérapies et radiothérapies) sur la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre aux stades avancés, notamment d'un point de vue physique et les répercussions sur la vie quotidienne, la vie sociale, familiale et sexuelle des patientes. La contribution insiste sur le besoin médical pour ces patientes de disposer d'un traitement ayant démontré son efficacité sur la survie sans progression, en 2^e ligne de traitement dans la mesure où il n'existe pas de traitement standard validé de chimiothérapie en 2^e ligne après progression, pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. La contribution conclut sur le fait que l'association pembrolizumab et lenvatinib semble être une nouvelle thérapeutique ayant démontré une efficacité par rapport à la chimiothérapie et est porteuse d'un véritable espoir pour les patientes atteintes de ce cancer au pronostic très défavorable et très invalidant.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'analyse évalue l'efficience de l'association pembrolizumab + lenvatinib dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie, par rapport à la chimiothérapie au choix du prescripteur.

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 une réserve importante portant sur le choix du modèle d'extrapolation des données cliniques sur la survie globale et quatre réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La modélisation produite par l'industriel repose sur un modèle d'extrapolation en deux morceaux manquant de validation au-delà de la durée de l'essai. En outre, le choix méthodologique retenu en analyse de référence est susceptible de sous-estimer fortement le RDCR. Le RDCR estimé est le produit d'un bénéfice de l'association pembrolizumab + lenvatinib à la fois sur la survie globale et sur la qualité de vie. Néanmoins, l'incertitude autour de la qualité de vie est peu explorée en analyse de sensibilité. Le surcoût associé à l'association pembrolizumab + lenvatinib par rapport à la chimiothérapie provient principalement du coût d'acquisition des molécules.

L'analyse de l'incertitude associée aux choix méthodologiques suggère que l'hypothèse portant sur l'efficacité du traitement sur la survie globale à long terme est le paramètre ayant le plus fort impact sur le résultat. Le résultat est associé à une incertitude issue du manque de validation de la quantité d'effet relatif du traitement sur l'horizon temporel de 10 ans, explorée en analyse de sensibilité. Une moindre quantité d'effet à long terme observée en pratique conduirait à un RDCR plus élevé. L'analyse de l'incertitude liée aux paramètres indique une stabilité des résultats de l'analyse probabiliste par rapport à l'analyse de référence.

Par ailleurs, la comparaison limitée à deux chimiothérapies ne représentant qu'une partie de la prise en charge (59%) compte-tenu de l'hétérogénéité des pratiques et de l'absence de traitement standard, ainsi que l'absence de patientes ayant un score ECOG > 1 dans la population simulée conduisent à une incertitude non quantifiable sur la transposabilité du résultat à la pratique en vie réelle et limitent la portée des conclusions de la présente évaluation.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du pembrolizumab est acceptable bien qu'elle soulève deux réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon la modélisation proposée par l'industriel, le remboursement de l'association pembrolizumab + lenvatinib dans l'indication évaluée et au prix revendiqué conduirait à un coût supplémentaire de [REDACTED] d'euros en cumul à 3 ans, soit une multiplication par 10 du coût de la prise en charge par l'assurance maladie ; le coût d'acquisition représente 96 % de l'impact budgétaire. Le résultat est sensible aux prix des molécules, à la part des patientes éligibles recevant l'association de traitements évaluée et aux parts de marché prises par l'association.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que sous les hypothèses retenues par l'industriel, le RDCR de l'association est de 126 247 € par QALY gagné (104 607 €/AV gagnée) versus la chimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel sur un horizon temporel de 10 ans.

L'association pembrolizumab + lenvatinib est coût-efficace dans 80 % des simulations à partir d'un seuil d'acceptabilité de 160 000 €/QALY.

Ces résultats reposent sur le choix méthodologique d'un modèle d'extrapolation en deux morceaux faiblement étayé, non pertinent au vu des données disponibles et des alternatives envisageables, et favorable à l'association évaluée. Une analyse de sensibilité reposant sur un modèle d'extrapolation

en un morceau plus pertinent et plus conservateur conduit à augmenter le RDCR en coût par QALY gagné de 41 %. Le choix de l'industriel a également un impact sur les résultats des analyses de sensibilité, qui n'est pas quantifié. Ainsi, le résultat produit est associé à une forte incertitude.

Au prix revendiqué par le laboratoire, le remboursement de l'association pembrolizumab + lenvatinib dans l'indication évaluée conduirait à un coût supplémentaire de [REDACTED] d'euros en cumul à 3 ans, soit une multiplication par 10 du coût de la prise en charge par l'assurance maladie.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter la survie globale à long terme après traitement par pembrolizumab + lenvatinib et la qualité de vie.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
L'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population attendue en pratique courante en France n'est pas informative du fait d'une comparaison non pertinente à un sous-groupe de l'essai clinique. L'absence de patientes avec un score ECOG>1 dans l'essai clinique alors que le traitement de celles-ci est attendu en pratique courante illustre la fragilité de la transposabilité et limite la portée de la conclusion.	-		
La modélisation des traitements ultérieurs tient compte d'un part de l'efficacité observée dans l'essai clinique qui comprend des immunothérapies, et d'autre part des coûts qui ne sont valorisés qu'au travers des chimiothérapies. Cette hétérogénéité entre les coûts et l'efficacité n'est pas conforme aux recommandations. Elle n'est pas susceptible de favoriser l'association évaluée mais est à l'origine d'une incertitude liée à la transposabilité des résultats cliniques observés dans l'essai à la pratique courante attendue.	-		
Le choix méthodologique d'un modèle d'extrapolation en deux morceaux est faiblement étayé et non pertinent au vu des données disponibles et des alternatives envisageables. En outre, il est favorable à l'association évaluée selon les analyses de sensibilité réalisées.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Le recueil des coûts de suivi est limité à deux experts dont les modalités d'exercice ne sont pas décrites et pour lequel un recueil partiel de données est disponible. Les données limitées ne permettent pas d'évaluer la transposabilité des coûts de suivi estimés à la pratique courante attendue.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			

Libellé de la réserve	-	+	++
L'exploration de l'incertitude associée aux scores d'utilité est insuffisante (faible amplitude de la variation des scores d'utilité).	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
L'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population attendue en pratique courante en France n'est pas informative du fait d'une comparaison non pertinente à un sous-groupe de l'essai clinique.	-		
L'absence de patientes avec un score ECOG>1 dans l'essai clinique alors que le traitement de celles-ci est attendu en pratique courante illustre la fragilité de la transposabilité et limite la portée de la conclusion.			
Mesure et valorisation des coûts			
Le recueil des coûts de suivi est limité à deux experts dont les modalités d'exercice ne sont pas décrites et pour lequel un recueil partiel de données est disponible. Les données limitées ne permettent pas d'évaluer la transposabilité des coûts de suivi estimés à la pratique courante attendue.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	KEYTRUDA 25mg/ml (pembrolizumab), solution à diluer pour perfusion, 1 flacon de verre de 4ml 200mg toutes les 3 semaines, administrés en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
Laboratoire	MSD France
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 15/11/2021 En association au lenvatinib dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade, et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.
Indication demandée au remboursement	Identique à celle de l'AMM.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Sans objet
ATU ou RTU	Sans objet
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 100mg : 2 647,04 € TTC (2 592,598€ PFHT)
Population cible	Population cible : 1 632 patientes par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 85 202 € par an / patient (pour pembrolizumab+lenvatinib)
Montant remboursable	Montants annuels remboursables : ████████ € en année 1, ████████ € en année 2 et ████████ € en année 3 soit ████████ € au total sur 3 ans
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : commercialisé, remboursé, 2 431,00 € par flacon Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : en cours d'évaluation

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 ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le pembrolizumab est une immunothérapie spécifique de nouvelle génération conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1, un régulateur négatif de l'activité antitumorale des lymphocytes T.

	<p>Le pembrolizumab bloque de manière directe la liaison entre le récepteur PD-1 des lymphocytes T et les ligands (PD-L1, PD-L2) des cellules tumorales. Ce blocage rétablit la réponse immunitaire spécifique antitumorale des lymphocytes T activés et cela conduit, soit à un contrôle, soit à une destruction de la tumeur.</p>
Pathologie concernée	<p>Le cancer de l'endomètre est une tumeur solide des cellules de la paroi du corps de l'utérus.</p> <p>Avec en 2018, 8 224 nouveaux cas estimés et 2 415 décès, le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4ème rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme¹.</p> <p>Le pronostic du cancer de l'endomètre au stade avancé ou métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 5% et 30%^{2,3}.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque⁴ :</p> <p>Stades localisés (stades I/II) : chirurgie ± un traitement adjuvant par radiothérapie, curiethérapie et/ou une chimiothérapie à base de platine</p> <p>Stades avancé (stade III) : chirurgie si résection optimale possible (discutée au cas par cas), radiothérapie/curiethérapie et chimiothérapie à base de platine</p> <p>Stade métastatiques (stade IV) ou récurrents : chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel ou hormonothérapie. Il n'existe pas de donnée de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Les recommandations d'experts (faible niveau de preuve) positionnent l'hormonothérapie chez certaines patientes sélectionnées uniquement (notamment RH+, maladie non rapidement évolutive).</p> <p>Chez les patientes en stade avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade, il n'existe pas de traitement/protocole considéré comme le standard. Les options de traitements sont^{5,3} :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une bi-chimiothérapie à base de platine, à privilégier chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois, – Une monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide. Aucune donnée solide ne permet de hiérarchiser les monochimiothérapies en cas de progression suite à une chimiothérapie à base de platine. Le choix doit prendre en compte l'état général des patientes, les traitements antérieurs, l'intervalle libre sans platine et les éventuelles toxicités. – L'hormonothérapie peut également être utilisée chez les patientes ayant un carcinome de bas grade sans progression rapide
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de 2^e ligne pour les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou une radiothérapie.</p>

¹ Santé Publique France – Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim – Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 17/01/2022)

² Ballester M et al. Nouvelles recommandations ESMO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. Bull Cancer 2017;104:1032–1038

³ Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2020;0:12–39

⁴ Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021

⁵ Alexandre J et al. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2020 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence). Bull Cancer 2020

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Indication Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein triple négatif précoce		
KEYNOTE-522	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
Carcinome à cellules rénales post néphrectomie		
KEYNOTE-564	Étude de sécurité et d'efficacité du pembrolizumab (MK-3475) en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome rénal après néphrectomie.	AMM en date du 24/01/2022
Tumeurs solides avancées		
KEYNOTE-158	Essai clinique du pembrolizumab (MK-3475) évaluant les biomarqueurs prédictifs chez les sujets atteints de tumeurs solides avancées.	AMM en date du 25/04/2022
Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR		
KEYNOTE 164	Étude de phase II du pembrolizumab (MK-3475) en monothérapie chez des sujets atteints d'un carcinome colorectal localement avancé, non résécable ou métastatique (stade IV), précédemment traité, présentant un déficit de réparation mésapariée ou une instabilité des microsatellites élevée.	AMM en date du 25/04/2022
Mélanome de stade II réséqué à haut risque		
KEYNOTE 716	Étude 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 SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficacité de l'association pembrolizumab + lenvatinib dans la prise en charge en France des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie, en comparaison à la chimiothérapie.	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU + ACE	Conforme	Aucune
Perspective : perspective restreinte au système de santé	Le choix d'une perspective restreinte au système de santé est conforme aux recommandations. Le choix de limiter la perspective au système de santé est justifié par l'industriel par le manque de données spécifiques à l'indication concernée concernant les conséquences de la maladie dans le secteur domestique et le secteur médico-social.	Aucune
Horizon temporel : 10 ans L'industriel justifie ce choix par deux points : <ul style="list-style-type: none"> – La durée médiane de suivi de 12,2 mois (min-max : 0,3 ; 26,9 mois) dans le groupe pembrolizumab+lenvatinib et de 10,7 mois (min-max : 0,3 ; 26,3 mois) dans le bras comparateur au 26/10/2020 ; – La capacité limitée de discriminer les différentes fonctions paramétriques sur les critères statistiques d'ajustement aux données observées et du manque de données de long terme en conditions réelles d'utilisation dans cette indication pour valider les extrapolations indispensables à la modélisation ; malgré l'impact net attendu en termes d'allongement de l'espérance de vie par le traitement et le fait que les données sur lesquelles reposent la modélisation soient	L'horizon temporel retenu est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>matures (plus de 50% d'évènements observés sur le nombre de patientes ITT) et montrent un gain de SSP et de SG important versus les comparateurs.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 7 ans (RDCR +32%), 13 ans (RDCR -8%)</i></p>		
<p>Actualisation : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -8%), 4% (RDCR +5%)</i></p>	Conforme	Aucune
<p>Population d'analyse : la population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, à savoir les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.</p> <p>Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-population n'a été conduite.</p> <p>Le choix de ne pas conduire d'analyse en sous-population est justifié par l'industriel par deux points :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les analyses en sous-groupes de l'étude KEYNOTE-775 basé sur le statut MMR (« mismatch repair », réparation des mésappariements) : statut pMMR (réparation des mésappariements compétente) ou dMMR (réparation des mésappariements déficiente), ont montré des résultats cohérents avec l'analyse sur la population ITT ; – La prise en charge thérapeutique est équivalente entre les différents sous-groupes. 	<p>Le choix de la population d'analyse correspond à la population de l'AMM et pour laquelle le remboursement est sollicité.</p> <p>L'absence d'analyse en sous-groupe est acceptable compte tenu des résultats attendus similaires entre la population ITT retenue en analyse de référence et des analyses en sous-groupe par statut MMR.</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : pembrolizumab + lenvatinib</p> <p>Comparateurs : chimiothérapies : doxorubicine (74%) et paclitaxel (26%) regroupés en un bras comparateur unique correspondant au bras comparateur de l'essai clinique.</p> <p>Le choix des comparateurs se fonde sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les recommandations françaises (Alexandre, J., et al., 2020), – les résultats d'une étude menée par la société Kantar Health (KANTAR Health, 2021) en septembre 2021, 	<p>Dans l'étude de la société Kantar Health (KANTAR Health, 2021), les anthracyclines et les taxanes représentaient respectivement 46% et 13% des options thérapeutiques prescrites en 2^e ligne entre le 5 juillet et le 3 septembre 2021 chez un échantillon de 158 patientes françaises.</p> <p>Cette étude montre aussi que le dostarlimab (JEMPERLI) représentait 15% des traitements prescrits en 2^e ligne. Ce produit a obtenu une AMM conditionnelle le 21/05/2021 en monothérapie chez les patientes dMMR sur la base d'une étude de phase I/II non comparative avec le taux de réponse global comme critère de jugement principal. La Commission de la Transparence lui a attribué un SMR insuffisant en octobre 2021 spécifiant qu'en l'état actuel des données, le dostarlimab n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique (Commission de la Transparence (HAS), 6</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– la disponibilité des données cliniques dans la population d'indication pour les comparateurs via l'étude KEYNOTE-775 (MSD, 2021) et la validation par les experts cliniciens interrogés de la répartition des chimiothérapies observée dans l'étude.</p> <p>L'industriel précise qu'aucune donnée n'a démontré de différentiel d'efficacité entre les deux chimiothérapies et que leurs coûts sont inclus dans le coût du GHM, le seul surcoût possible est lié au choix de répartition en raison du surcoût lié au schéma d'administration du paclitaxel versus doxorubicine.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : répartition 50/50 des chimiothérapies dans le bras comparateur (RDCR -1%), réduction de 10% de la proportion de patientes traitées par paclitaxel (RDCR +1%)</i></p>	<p>octobre 2021). Ce produit bénéficiait d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) accordée en novembre 2020 ce qui pourrait expliquer les données de prescription de l'étude de Kantar Health.</p> <p>Etant donné l'évaluation de la Commission de la Transparence, le dostarlimab n'a pas été retenu comme comparateur cliniquement pertinent pour l'association pembrolizumab+ lenvatinib par l'industriel. Son exclusion est jugée acceptable au regard des éléments présentés.</p> <p>La comparaison directe avec les comparateurs retenus de l'essai KEYNOTE-775 est conforme même si cela conduit à limiter la portée des conclusions étant donné l'hétérogénéité des traitements en pratique courante, du fait de l'absence de traitement standard.</p>	

Modélisation

Population simulée : la population simulée correspond à la population ITT incluse dans l'étude KEYNOTE-775 (sur laquelle l'AMM est octroyée).

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patientes de l'échantillon de patientes françaises de l'étude KEYNOTE-775 (n=70 soit 8,5% des patientes incluses, cf. Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée en complément).

D'après les experts interrogés, la population de l'étude KEYNOTE-775 semble représentative des patientes françaises, même si les patientes semblent être plus jeunes et avoir moins de comorbidités. Ils notent en particulier la bonne représentativité de la population métastatique.

Analyse de sensibilité : sous-groupe de patientes françaises incluses : pas de variation du RDCR.

L'industriel n'a pas comparé la population de l'essai clinique à la population susceptible de recevoir le traitement en pratique courante en France. La comparaison du laboratoire se limite à une comparaison des patientes françaises de l'essai clinique à l'ensemble des patientes de l'essai. Cette comparaison ne permet pas de mesurer la transposabilité des résultats à la population attendue en pratique courante en France.

L'analyse des caractéristiques de la population simulée a montré que la population ITT était composée à 84,3% de patientes pMMR et à 15,7% de dMMR tandis que l'échantillon de patientes françaises était composé à 80% de pMMR et à 20% de dMMR.

De plus, la population ITT de l'essai était composée d'une majorité de score ECOG 0 (58,9% et 41% de score ECOG 1) tandis que l'échantillon de patientes françaises était composé à majorité de score ECOG 1 (57,1%) et de 42,9% de score ECOG 0.

Les analyses exploratoires en sous-groupes de la population ITT de l'étude KEYNOTE-775, suggèrent que les patientes ayant un score ECOG 1 ont de moins bons résultats en termes de réduction du risque de décès (SG) par rapport aux patientes ayant un score ECOG 0. De même, les statuts dMMR et pMMR indiquent des résultats différents en termes de SSP et de SG dans les analyses en sous-groupes de la population ITT avec une réduction des risques plus importante pour les patientes au statut dMMR.

L'absence totale de patientes avec un score ECOG supérieur à 1 (très commune dans les essais cliniques) limite la portée de la conclusion.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Modèle : Modèle de survie partitionnée à trois états de santé distincts, mutuellement exclusifs :</p> <p>Etats du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression, telle qu'observée dans l'essai, - Survie post-progression, déduite des données observées, - Décès, tels qu'observés dans l'essai. 	<p>Le choix du modèle et les 3 états de santé sont cohérents avec les données collectées dans l'étude clinique pour le traitement des patientes dans l'indication de l'évaluation.</p> <p>Le modèle de survie partitionné est adapté lorsque la répartition des individus entre les états de santé du modèle en fonction du temps peut être directement observée dans l'essai clinique pour la majorité des événements d'intérêt, ou extrapolée avec un degré de certitude raisonnable à partir de ces mêmes données.</p>	Aucune
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables (EI) : l'industriel retient les EI de grade 3-4 toutes causes avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 1% dans au moins un des deux bras de l'étude KEYNOTE-775.</p> <p>Les conséquences des EI sont modélisées à chaque cycle du modèle par l'application hebdomadaire d'un coût et d'un décrétement d'utilité.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : absence de prise en compte des EI (RDCR -2%) et EI liés au traitement uniquement (RDCR -2%), extrapolation par pondération d'une prise en compte à 100% des EI (RDCR +3,5%).</i></p> <p>Arrêts de traitement : les arrêts de traitement modélisés sont ceux survenus dans l'étude KEYNOTE-775 tels que prévus au protocole. Ils sont modélisés indépendamment pour chacun des traitements de l'association pembrolizumab + lenvatinib et du bras chimiothérapies. Les règles d'arrêt du pembrolizumab après 35 cycles de traitement et d'arrêt de la doxorubicine après une dose maximale de 500 mg/m² sont appliquées en analyse de référence.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : pas d'arrêt de traitement du pembrolizumab après 35 cycles de traitement soit 24 mois (RDCR +12%)</i></p> <p>Traitement post-progression : les conséquences des traitements post-progression sont prises en compte dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'évaluation des coûts via l'estimation des coûts d'acquisition et d'administration, appliqués en un coût unique, estimé selon la répartition des lignes ultérieures de traitement observée en pratique courante en France, et appliqué à l'entrée dans l'état post-progression à la proportion de patientes recevant une ligne de traitement ultérieure observée dans l'essai Keynote-775 ; - l'évaluation des durées de SPP et SG via les données de l'essai KEYNOTE-775. 	<p>La méthode de sélection des EI est clairement présentée, et l'incertitude associée au choix méthodologique est correctement explorée.</p> <p>Le choix de tenir compte de l'efficacité des lignes ultérieures de traitement observée dans l'essai clinique et d'estimer un coût moyen des traitements observés en pratique courante française créé une hétérogénéité entre les coûts et les résultats.</p> <p>En effet, seules les chimiothérapies sont retenues pour estimer les coûts de traitements ultérieurs alors que les patientes ont pu recevoir d'autres traitements au cours de l'essai. Les traitements observés dans l'essai clinique et non intégrés dans l'estimation des coûts sont, pour certains d'entre eux, plus coûteux que la chimiothérapie et leur prise en compte aurait pu modifier le niveau de RDCR. Cette hypothèse est explorée en analyse de sensibilité (cf. partie sur les coûts).</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Aucun EI n'a été pris en compte pour ces traitements post-progression.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : pas de coût de traitement ultérieur (RDCR +1%), 50% des patientes sans traitement ultérieur indépendamment du traitement de 1^{ère} ligne (pas de variation du RDCR). .</i></p>	<p>Cependant, dans l'essai, les patientes du bras chimiothérapie ont reçu davantage de traitements ultérieurs (25 patients vs. 12 dans le bras pembrolizumab + lenvatinib). Ainsi, le choix méthodologique ne semble pas susceptible de favoriser l'association évaluée, mais est à l'origine d'une incertitude liée à la transposabilité des résultats cliniques observés dans l'essai à la pratique courante attendue.</p>	
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 10 ans</p> <p>Cycles : 7 jours</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – rémanence de l'effet de traitement après arrêt de pembrolizumab – les données de l'étude KEYNOTE-775 peuvent être ajustées par une fonction paramétrique depuis T0 jusqu'au temps limite de traitement pour le pembrolizumab (alors que 30% des patientes de l'étude KEYNOTE-775 étaient encore sous traitement au 26/10/2020) – scores d'utilité par état de santé constants dans le temps – coûts par poste constants dans le temps <p><i>Les analyses de sensibilité réalisées sur les hypothèses d'extrapolation sont présentées dans les parties correspondantes ci-dessous.</i></p>	<p>La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu.</p> <p>La durée des cycles est adaptée au rythme d'administration des traitements. Compte-tenu de la durée des cycles l'absence de correction de demi-cycle est acceptable.</p> <p>L'hypothèse de rémanence de l'effet traitement génère de l'incertitude, qui est explorée en analyse de sensibilité.</p> <p>L'hypothèse de proportionnalité des risques n'étant pas vérifiée pour la SG et la SSP, une modélisation indépendante des extrapolations a été réalisée, ce qui est acceptable.</p> <p>L'hypothèse des scores d'utilité par état de santé et des coûts par poste constants dans le temps est acceptable.</p>	Aucune
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p>Sources de données : étude clinique KEYNOTE-775 (MSD, 2021), qui est une étude de phase III de supériorité, internationale, multicentrique, randomisée, menée en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de pembrolizumab associé au lenvatinib par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (doxorubicine ou paclitaxel) chez les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade avancé ayant reçu au moins une précédente chimiothérapie à base de sels de platine. L'étude a inclus 827 patientes et a débuté le 11 juin 2018. La 1^{ère} analyse intermédiaire a été réalisée le 26/10/2020, soit après une durée médiane de suivi de 11,4 mois.</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SG (co-critère principal) en population ITT totale : augmentation statistiquement significative du délai avant décès de 38% (HR = 0,62 (IC95% [0,51 ; 0,75], p<0,0001)) en faveur du pembrolizumab + lenvatinib ; 	<p>La source de donnée mobilisée est adaptée au périmètre de l'évaluation.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– SSP (co-critère principal) en population ITT totale : augmentation significative du délai avant progression ou décès de 44% (HR = 0,56 (IC 95% [0,47 ; 0,66], p<0,0001)) en faveur du pembrolizumab + lenvatinib.</p> <p>Méthode d'extrapolation</p> <p>– Les courbes des risques log-cumulés indiquent que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée sur la SG et la SSP et des extrapolations individuelles et indépendantes sont conduites.</p> <p>– Les données d'efficacité ont été extrapolées sous l'hypothèse que les courbes de survie ne suivent pas une tendance homogène dans le temps. Ce qui conduit l'industriel à retenir un modèle par morceau. Sur la base du test de Chow, 2 points de rupture sont identifiés dans le bras de l'association pembrolizumab + lenvatinib aux semaines 26 et 52 pour la courbe de SG (risque de décès), et deux ruptures de tendances aux semaines 10 et 37 pour la courbe de SSP. L'industriel a fait le choix de retenir les mêmes points temporels pour le bras chimiothérapie pour conserver une homogénéité entre les bras de traitement.</p> <p>– L'industriel ne retient que le premier point de rupture pour chaque critère afin de limiter l'incertitude dans la dernière période modélisée (risque d'observations trop peu nombreuses).</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <p>– <i>modélisation de la SG par un modèle en 1 morceau par la fonction log-logistique (RDCR +41%) et par la fonction log-normale (RDCR +23%)</i></p> <p>– <i>extrapolation de la SSP par un modèle en 1 morceau par la fonction log-logistique (pas de variation du RDCR) et par la fonction gamma généralisée (pas de variation du RDCR)</i></p> <p>– <i>périodes d'extrapolation alternatives : pour la SG à partir de la semaine 52 (RDCR -2%) et pour la SSP à la semaine 37 (pas de variation du RDCR)</i></p> <p>– <i>extrapolation de la SSP par la fonction log-normale au-delà du point de rupture (pas de variation du RDCR) et par la fonction exponentielle (RDCR +1%)</i></p> <p>– <i>extrapolation de la SG au-delà du point de rupture par la fonction log-normale (RDCR -15%) et par la fonction de Weibull (RDCR +14%).</i></p> <p>– <i>effet traitement décroissant après 60 mois pour 100% des patientes, atteignant une absence d'effet à 120 mois (RDCR +2%), effet traitement relatif nul après 26,9 mois (période d'observation) pour 100% des patientes (RDCR</i></p>	<p>Le choix de retenir des extrapolations indépendantes pour les deux bras de traitement en l'absence de validation de l'hypothèse de proportionnalité des risques est conforme.</p> <p>Le laboratoire retient en analyse de référence un modèle en deux morceaux, en retenant comme point de rupture le premier point de rupture observé par le test de Chow dans le bras pembrolizumab + lenvatinib et applique ce point de rupture pour les deux bras de traitement. Le choix de ne retenir que le premier point de rupture est recevable et contribue à limiter l'incertitude associée à l'extrapolation en évitant une extrapolation (du 3^e morceau) fondée sur un nombre trop faible d'observations.</p> <p>L'industriel a fait le choix d'appliquer le point de rupture identifié par le test de Chow dans le bras de l'association pembrolizumab + lenvatinib au bras chimiothérapie. Néanmoins, dans la mesure où des points de rupture différents sont observés par le test de Chow dans le bras chimiothérapie, le choix retenu, bien que conforme pour mettre en œuvre un modèle en deux morceaux, génère une incertitude.</p> <p>Dans un contexte de données matures (observations de plus de 50% des événements attendus dans les deux bras de traitement et pour les deux critères de jugement définissant les états de santé), et alors que des analyses de sensibilité indiquent qu'il est possible de retenir un modèle en 1 morceau dans lequel une même fonction d'extrapolation apparaît comme ajustant le mieux les deux bras de traitement, pour la SSP et pour la SG, le choix méthodologique de retenir un modèle par morceaux est critiquable et tend à favoriser l'association évaluée tout en augmentant l'incertitude, par rapport au modèle en 1 morceau. L'incertitude associée à ce choix est quantifiée. Les données de validité externe sur la survie globale à 4 et 5 ans, avancées par l'industriel afin de justifier le choix d'un modèle d'extrapolation en 2 morceaux sont fragiles car ne reposent que sur 5 patientes (voir partie validité ci-dessous).</p> <p>Les analyses de sensibilité permettent une exploration correcte de l'incertitude entourant l'extrapolation.</p> <p>Le choix des fonctions paramétriques pour l'extrapolation est clairement présenté et recevable au regard des recommandations.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>+50%), effet relatif du traitement nul après 24 mois (durée de traitement) pour 100% des patientes (RDCR +62%).</p> <p>Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique :</p> <p>SSP et SG</p> <p>Au regard des critères AIC et BIC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le modèle paramétrique log-logistique a été retenu pour extrapoler les données de SSP dans les deux bras après 10 semaines ; - le modèle paramétrique log-logistique a été retenu pour l'extrapolation de la SG dans les deux bras après 26 semaines. <p>Durée de traitement</p> <p>La durée de traitement est modélisée à partir des données d'exposition au traitement de l'étude KEYNOTE-775. Ces données permettent d'estimer la proportion de patientes qui sont sous traitement à chaque cycle du modèle et de calculer les coûts associés aux traitements.</p> <p>Conformément aux RCP des traitements comparés, les patientes sont traitées jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Certaines règles du protocole de l'étude clinique sont appliquées à la modélisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt du pembrolizumab après 35 cycles - Durée maximale de doxorubicine jusqu'à la dose cumulée de 500mg/m² <p>Au regard des critères AIB/BIC, l'industriel a estimé que le meilleur modèle d'ajustement des données était la fonction gamma-généralisée. Les courbes aboutissent à une durée moyenne de traitement de 10,2 mois pour pembrolizumab, de 12,7 mois pour lenvatinib et de 3,7 mois pour les chimiothérapies.</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - données de survie globale et de coûts de traitements ultérieurs ajustées pour exclure un traitement ultérieur par PD-1/PD-L1 ou inhibiteur VEGF/VEGFR (RDCR -8%), - données de l'étude KEYNOTE-775 pour la SG et les coûts de traitements ultérieurs (RDCR -2%), - durée de traitement observée dans l'essai, limitée à la progression (RDCR -9%), - durée de traitement approximée par la SSP (RDCR -7%), - extrapolation de la durée de traitement par la fonction Weibull (RDCR -2%) 	<p>La méthode d'extrapolation et la sélection de la fonction paramétrique pour estimer la durée de traitement sont acceptables.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>—</p> <p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables : La méthode de sélection des EI permet de modéliser 72% des EI toutes causes de grade 3-4 observés dans l'étude KEYNOTE-775 dans le bras pembrolizumab + lenvatinib et 83% des EI toutes causes de grade 3-4 dans le bras chimiothérapies.</p> <p>Une probabilité d'occurrence hebdomadaire est estimée à partir de la fréquence de survenue de l'épisode dans les données de l'essai et de la durée d'exposition médiane au traitement observée dans l'essai.</p> <p>Traitements post-progression : Au 26/10/2020, 28% de l'étude KEYNOTE-775 de la population ITT du bras pembrolizumab + lenvatinib avaient reçu un traitement ultérieur versus 48% dans le bras chimiothérapies. Une fois ajusté aux patientes ayant arrêté leur traitement initial, cela représente 41% des patientes sous pembrolizumab + lenvatinib versus 70% pour les chimiothérapies.</p> <p>Les traitements observés dans l'essai KEYNOTE-775 ont été ajustés selon l'avis des experts cliniciens sollicités afin de ne retenir que les traitements post-progression par chimiothérapies. L'industriel a fait le choix d'exclure les thérapies ciblées et les immunothérapies de l'estimation des coûts car ces traitements ne sont autorisés ou recommandés en France dans les lignes de traitements ultérieurs dans le cancer de l'endomètre au stade avancé.</p>	<p>Le seuil de fréquence des évènements indésirables supérieur ou égal à 1% apparaît acceptable afin d'optimiser la représentativité clinique des évènements indésirables pris en compte. La sélection des EI observés chez au moins 1% des patients dans au moins un bras de traitement conduit à modéliser 80% des EI liés au traitement dans le bras lenvatinib + pembrolizumab et 94% des EI liés au traitement dans le bras chimiothérapie. Ainsi, une plus grande part des EI observés est prise en compte dans le bras chimiothérapie par rapport au bras pembrolizumab + lenvatinib ce qui tend à favoriser l'association évaluée.</p> <p>La probabilité d'occurrence hebdomadaire des évènements indésirables prise en compte est acceptable.</p> <p>La prise en compte des traitements ultérieurs est clairement présentée et justifiée. Les analyses de sensibilité permettent d'explorer l'incertitude associée aux choix méthodologiques.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Validation</p> <p>Validation interne : La validité interne du modèle a été étudiée en comparant les données simulées du modèle aux données de l'étude KEYNOTE-775. Les données de l'étude KEYNOTE-775 suggèrent que le choix de la fonction log-logistique est acceptable pour simuler la SG et qu'elle est un choix très conservateur pour la SSP (pourcentage de patientes sans progression est de 21% à 2 ans dans l'étude alors qu'il est de 13% dans le modèle).</p>	<p>Les éléments documentant la validité interne du modèle sont acceptables. Le choix d'un modèle en 2 morceaux surestime la survie globale des 2 bras de traitements à 2 ans.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Validation externe : une comparaison aux données de l'étude KEYNOTE-146 (Makker, V., et al., 2020)(données à 60 mois) observées chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé a été réalisée pour le bras pembrolizumab + lenvatinib. Pour le bras chimiothérapies, une comparaison a été réalisée à partir de 5 études issues d'une revue systématique de la littérature.</p> <p>Validation croisée : une comparaison avec un modèle suédois (Upadhyay, et al., 2021) développé par une filiale du même laboratoire a été réalisée.</p>	<p>Concernant la validité externe, aucune donnée au-delà de 5 ans n'est disponible pour permettre de valider des simulations dans le bras pembrolizumab + lenvatinib. La quantité d'effet relatif du traitement modélisée sur tout l'horizon temporel n'est donc pas vérifiée.</p> <p>Concernant le bras chimiothérapies, les 5 études issues de la littérature et notamment celle de McMeekin S. et al. (McMeekin, S., et al., 2015) reposant sur un essai de phase III randomisé en seconde ligne de traitement évaluant l'ixabepilone versus doxorubicine et paclitaxel dans le cancer de l'endomètre au stade avancé (n=248) montrent que l'extrapolation des données du bras de chimiothérapies modélisée produit des médianes de SG et de SSP proches de celles de la littérature.</p> <p>Pour le bras pembrolizumab + lenvatinib, la fonction log-logistique semble ajuster correctement la SG au-delà de 2 ans. Néanmoins, cet ajustement ne repose que sur les données de 5 patientes à partir de 48 mois.</p> <p>La comparaison au modèle suédois indique que les choix méthodologiques retenus dans le modèle français sont plus défavorables que ceux retenus dans le modèle suédois, tant sur le gain attendu en termes de QALY que sur le surcoût attendu sous pembrolizumab + lenvatinib.</p>	

Estimation de l'utilité

<p>Sources de données : données estimées à partir des données descriptives collectées au cours de l'étude KEYNOTE-775 au moyen du questionnaire EQ-5D-5L administré à l'inclusion (avant la première dose), au début de chaque cycle de traitement puis une fois après un délai correspondant à quatre cycles de traitement. Les données recueillies ont été valorisées à partir de la matrice française de pondération pour estimer les valeurs moyennes d'utilité de l'étude (cf. Tableau 7. Nombre de questionnaires selon l'état de progression en complément).</p> <p>Les scores d'utilité sont appliqués selon l'état de santé (pré-progression et post-progression) et ne dépendent pas du traitement reçu. Ils sont constants dans le temps.</p> <p>Application de scores de désutilité sur les EI : oui, dans l'état pré-progression.</p> <p>Revue de la littérature : étude de Thurgar et al. (Thurgar, E et al., 2021) (cancer de l'endomètre, EQ-5D algorithm US) : SSP : 0,817 [0,797 ; 0,836] et SPP : 0,779 [0,699 ; 0,859].</p>	<p>La source des données pour renseigner les scores d'utilité ainsi que leur valorisation sont acceptables.</p> <p>Le choix de retenir un décrement d'utilité unique pour les EI est acceptable compte-tenu du nombre important d'EI observés et du nombre de questionnaires collectés.</p>	
--	---	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
<p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <p>Les scores d'utilité ont été estimés par un modèle de régression linéaire à effets mixtes à mesures répétées afin d'estimer les scores d'utilité sur les états avant et après progression. Ce modèle permet de tenir compte de la corrélation intra-patient. Les variables catégorielles ont été intégrées avec un effet fixe et l'effet patient a été intégré avec un effet aléatoire.</p> <p>L'analyse de référence présente une régression selon les états pré-progression et post-progression. Les scores d'utilité de la régression sont estimés hors événements indésirables, qui est défini par une variable catégorielle « présence d'évènement indésirable de grade 3+ ».</p> <p>Décrément d'utilité associé aux événements indésirables :</p> <p>Un décrétement d'utilité est considéré pour prendre en compte l'impact des EI. Le décrétement lié à la survenue d'un EI est estimé dans la régression à partir du coefficient estimé pour la variable catégorielle liée (les scores d'utilité par état de santé sont estimés hors EI).</p> <p>La modélisation intègre un grand nombre d'EI mais il n'a pas été possible de documenter le décrétement d'utilité spécifique à chaque événement. Un décrétement unique est appliqué à tous les EI de grade 3-4.</p> <p>L'impact de chaque EI de grade 3-4 sur la qualité de vie est estimé par un décrétement hebdomadaire fonction de la désutilité estimée de la régression (-0,024 QALY / an / épisode) et de la durée de chaque EI. La perte de QALY liée au profil de tolérance de chaque traitement est ainsi fonction du décrétement, de la durée et de la fréquence de chaque EI.</p> <table border="1" data-bbox="147 1062 1001 1278"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-progression sans EI</td> <td>0,870</td> </tr> <tr> <td>Post-progression</td> <td>0,823</td> </tr> <tr> <td>Décrément d'utilité pour EI</td> <td>-0,024</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : score d'utilité estimés en fonction du délai avant décès (RDCR -8%), utilité décroissante avec l'âge (+3%), scores d'utilité issus de Thurgar et al. 2021 (RDCR +6%)</i></p>	Etat de santé	Utilité	Pré-progression sans EI	0,870	Post-progression	0,823	Décrément d'utilité pour EI	-0,024	<p>L'amplitude de la variation du score d'utilité testée en analyse de sensibilité est faible.</p>	<p>Mineure</p>
Etat de santé	Utilité									
Pré-progression sans EI	0,870									
Post-progression	0,823									
Décrément d'utilité pour EI	-0,024									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Estimation des coûts</p> <p>Coûts d'acquisition des traitements : les prix des produits sont exprimés en PPTTC pour la dose telle que décrite dans les RCP publiés en ne considérant aucune perte de reliquat et une observance de 100%, auxquels s'ajoute l'honoraire de dispensation spécifique pour les traitements en officine (cf. Tableau 8. Synthèse des coûts d'acquisition des traitements (€ 2021) en complément).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lenvatinib : 2x10mg par jour ; – Pembrolizumab : 200mg toutes les 3 semaines sans ajustement de doses possibles ; – Bras chimiothérapie : ces produits ne sont pas inscrits sur la liste en sus, leur coût d'acquisition est donc considéré comme nul car inclus dans le coût de production de l'hospitalisation relative à l'administration. <p>Coût d'administration : ce coût est comptabilisé pour les traitements par voie intraveineuse administrés à l'hôpital. Aucun coût d'administration n'est appliqué pour les thérapies per os. Le coût d'administration des traitements par voie IV est estimé par le coût moyen d'un séjour pour chimiothérapie en séance en hospitalisation de jour à partir des données du GHM correspondant et valorisé à partir de l'ENC MCO de 2018 (ScanSanté, s.d.) pondéré par la répartition entre secteur public et secteur privé (obtenue via les données PMSI de 2020) puis actualisé pour 2021 (cf. Tableau 9. Calcul pour l'estimation du coût d'administration en complément).</p> <p>Bras chimiothérapies : rythme d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Doxorubicine : 1 fois toutes les 3 semaines – Paclitaxel : 1 fois par semaine, 3 semaines sur 4 <p>Un coût de transport aller-retour est pris en compte pour chaque séance d'administration du traitement.</p> <p>Coût de suivi médical (cf. Tableau 10. Coût total de suivi par cycle de modélisation en complément)</p> <p>Suivi spécifique à chaque traitement (cf. Tableau 11 en complément) : le suivi lié à chaque traitement est défini selon le RCP respectif des quatre produits et selon l'avis d'un expert :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes traitées par paclitaxel : surveillance hématologique et prémédication à base de corticoïdes, d'antihistaminiques, et d'antagonistes de 	<p>La présentation des catégories de coûts et de leur valorisation est claire.</p> <p>La prise en compte d'une observance de 100% n'est pas susceptible de favoriser l'association évaluée dans la mesure où les patientes ont reçu en moyenne 69,9% de la dose prévue au RCP dans l'essai KN775.</p> <p>La justification des coûts de suivi spécifique à chaque traitement repose sur l'avis d'un expert. Le recueil de l'avis de cet expert est fourni en annexe du rapport technique de l'industriel. L'expert mentionne la consultation d'oncologie tous les 3 mois, en supplément de la venue régulière en hôpital de jour pour l'administration des traitements qui comprend systématiquement une consultation d'oncologie. Cette consultation régulière dans le cadre de la venue des patientes en hôpital de jour n'est pas mentionnée par l'industriel.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>récepteurs H2 : aucun coût n'est comptabilisé car ces traitements sont dispensés lors des séances de chimiothérapies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes traitées par doxorubicine : surveillance hématologique et cardiaque stricte • Patientes traitées par pembrolizumab + lenvatinib : suivi régulier NFS ainsi que des fonctions cardiaque, thyroïdienne, hépatique et rénale. <p>Suivi de la pathologie avant progression (cf. Tableau 12. Synthèse des coûts de suivi de la pathologie avant progression en complément) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon les experts sollicités, les patientes sont suivies de manière régulière dans le cadre de l'administration de leur traitement en hospitalisation de jour mais aussi avec une consultation d'oncologie programmée tous les 3 mois. • De plus, un suivi radiologique via une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est réalisé tous les 3 mois. <p>Suivi de la pathologie post-progression (cf. Tableau 13. Synthèse des coûts de suivi de la pathologie après progression en complément) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il est supposé que le suivi de la pathologie est similaire à celui décrit avant progression, avec un bilan sanguin supplémentaire toutes les 6 semaines. <p>Le suivi est valorisé à partir des nomenclatures de l'assurance maladie en tenant compte des dépassements d'honoraires.</p> <p>Coûts des traitements post-progression : il a été fait l'hypothèse que la ligne de traitement ultérieure était exclusivement constituée de chimiothérapies. Les chimiothérapies sont dispensées dans le cadre d'une hospitalisation de jour, les coûts sont inclus dans les coûts de la séance de chimiothérapie, ainsi seuls les coûts d'administration et de transport sont pris en compte. Les coûts liés au traitement ultérieur sont appliqués en une fois, au moment de la transition dans l'état post-progression, à la proportion de patientes ayant reçu une chimiothérapie après arrêt du traitement initial dans l'essai KN775 (cf. Tableau 14. Traitements ultérieurs, détail de la valorisation des coûts en complément).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : pas de coût de traitement ultérieur (RDCR +1%), hypothèse que 50% des patientes sont sans traitement ultérieur indépendamment du traitement de 1ère ligne (pas de variation du RDCR)</i></p> <p>Événements indésirables : tous les événements pris en compte sont valorisés sous l'hypothèse qu'ils déclenchent une hospitalisation nécessitant un transport</p>	<p>Les coûts de suivi de la pathologie avant et après progression proviennent de l'avis de deux experts issus d'un comité scientifique de mai 2021. Le compte rendu de ce comité a été fourni par le laboratoire en annexe du rapport technique d'efficience. Ce coût de suivi de la pathologie avant et après progression est supposé similaire pour toutes les stratégies thérapeutiques dans la mesure où un suivi spécifique aux traitements a été valorisé indépendamment. D'après ce compte-rendu les deux experts étaient d'accord avec les éléments présentés par l'industriel (fiches de surveillance OMEDIT). Le compte-rendu précise que les fréquences de suivi n'ont pas été mentionnées précisément par les experts. Ces derniers ont mentionné une échographie cardiaque tous les 3 mois ainsi qu'un bilan sanguin à chaque début de cycle.</p> <p>L'interrogation de deux experts, sans précision sur leur activité et avec la description formalisée d'une prise en charge pour un seul d'entre eux limite la robustesse de l'estimation.</p> <p>La durée des traitements ultérieurs est limitée, ce qui conduit à des coûts de traitement post-progression faibles dans le coût total.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>sanitaire aller-retour. Le calcul du coût hospitalier pour EI repose sur la valorisation à partir de l'échelle nationale des coûts de 2018 d'un code CIM 10 rattaché à un groupe homogène de malade (GHM) pour chaque EI. Le coût d'hospitalisation de chaque événement est estimé en faisant la moyenne pondérée de la répartition des séjours public/privé (source ScanSanté) et des coûts par GHM.</p> <p>Transport sanitaire (cf. Tableau 15. Coût de transport aller-retour selon le rapport de la Coût des comptes</p> <p>en complément) : un coût de transport aller-retour est appliqué à chaque fois que le patient doit se rendre à l'hôpital que ce soit pour une séance de chimiothérapie ou pour la prise en charge d'un EI. Un aller-retour est également comptabilisé dans le cadre du suivi régulier de la maladie. Le coût d'un transport sanitaire est calculé sur la base du rapport de la Cour des Comptes de 2019 (Cour des Comptes, 2019) en rapportant le nombre de trajets effectués par les patients au montant remboursé par l'Assurance Maladie en actualisant le coût à 2021.</p> <p>Soins de fin de vie : sur la base d'une étude de Ricci et al. (Ricci, P., et al., 2013) l'industriel a intégré un coût de fin de vie au moment de la transition vers l'état de décès. La valorisation est issue de l'étude de Ricci et al. 2013, actualisée à 2021.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : coûts de fin de vie de l'avis de Tecartus (CEESP (HAS), 2021) (pas de variation du RDCR) et pas de coûts de fin de vie (RDCR +1%).</i></p>		
<p>Analyse de l'incertitude</p> <p>Choix structurants (cf. Tableau 16. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation en complément) : horizon temporel taux d'actualisation, composition du bras chimiothérapie et population du modèle.</p> <p>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (cf. Tableau 16. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation en complément) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Relation survie globale et traitements ultérieurs : ajustement de la SG et des coûts de traitements ultérieurs sur les traitements ultérieurs avec exclusion des PD1/PD-L1 et anti VEGF/VEGFR et ajustement sur les données de l'étude KEYNOTE-775 ; 	<p>Les analyses de sensibilité sont correctement présentées et contribuent à documenter l'incertitude entourant le résultat, dans une amplitude cependant limitée en ce qui concerne la qualité de vie (cf. également la partie sur les utilités).</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Simulation de la SG : effet de traitement décroissant après 60 mois pour 70% des patientes jusqu'à perte d'effet à 84 mois, extrapolation à 52 semaines au lieu de 26, fonction de Weibull et fonction log-normale au lieu de la fonction log-logistique ; – Simulation de la SSP : extrapolation à 37 semaines au lieu de 10, fonction log-normale et exponentielle au lieu de la fonction log-logistique ; – Simulation de la tolérance : absence d'EI et EI liés au traitement uniquement ; – Variables d'utilité : approche du délai avant décès et utilité décroissante avec l'âge ; – Variables de coûts : durée de traitement observée dans l'essai, limitée à la progression, et approximée par la SSP, extrapolation des durées de traitement par la fonction de Weibull, observance réduite du lenvatinib, pas d'arrêt de traitement après 24 mois sous pembrolizumab, baisse de prix de 25,40 et 50% de l'association, pas de coûts de traitement ultérieur, 50% des patientes sans traitement ultérieur indépendamment de la 1^{ère} ligne, simulation des coûts de fin de vie sur la base de l'avis de Tecartus (CEESP (HAS), 2021) et pas de coûts de fin de vie. (cf. ci-dessus pour le détail). <p>Analyse déterministe et probabiliste sur les paramètres (cf. Tableau 17. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes en complément) : bornes des IC95% lorsque disponibles, sinon calcul sous l'hypothèse d'une erreur type égale à 10% de la valeur estimée.</p> <p>Age médian, poids moyen, SG (paramètres log-logistique), SSP (paramètres log-logistique), Durée de traitement (paramètres gamma généralisée), incidence EI, utilité avant progression, paramètres de coûts, part chimiothérapies en traitement ultérieur et taux de patientes sans traitement ultérieur, coût, durée par EI.</p>		

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

Résultats de l'analyse de référence à 10 ans

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	AVs	QALYs	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapies	20 688 €	1,71	1,42	-	-
Pembrolizumab + lenvatinib	151 982 €	2,96	2,46	104 607 €/AVG	126 247 €/QALY

Résultats de santé désagrégés

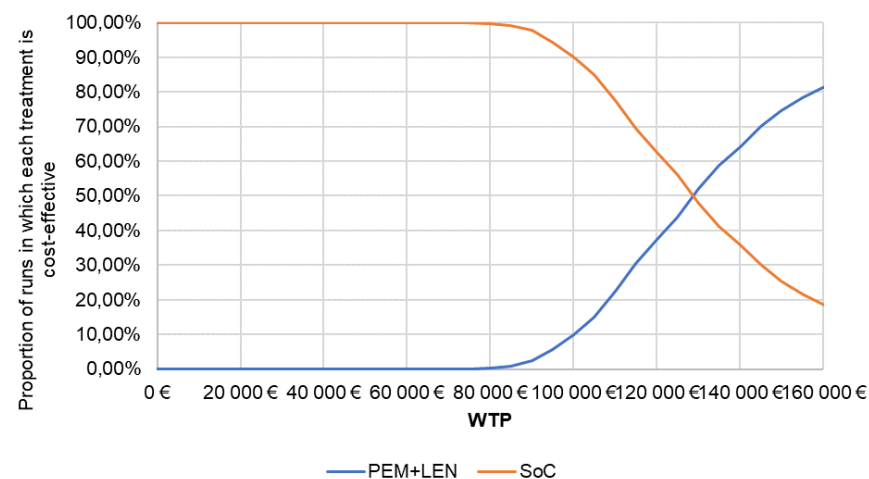
Stratégie	Année de vie			QALYs		
	SSP	SPP	Total	SSP	SPP	Total
Pembrolizumab + lenvatinib	1,08	1,88	2,96	0,92	1,55	2,46
Chimiothérapies	0,52	1,19	1,71	0,45	0,98	1,42

Analyse probabiliste associée

Sur un horizon temporel de 10 ans, le RDCR moyen de l'analyse probabiliste de l'association pembrolizumab + lenvatinib par rapport à la chimiothérapie est de 129 470 € / QALY gagné versus 126 247 € /QALY gagné en analyse principale (écart de 2,55%).

L'association pembrolizumab + lenvatinib est coût-efficace dans 80% des simulations à partir d'un seuil d'acceptabilité de 160 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



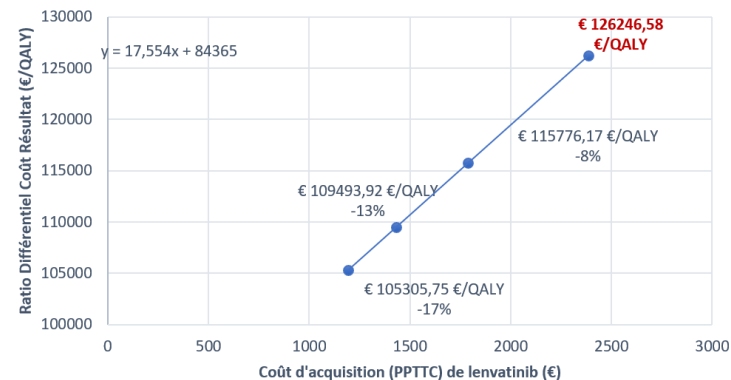
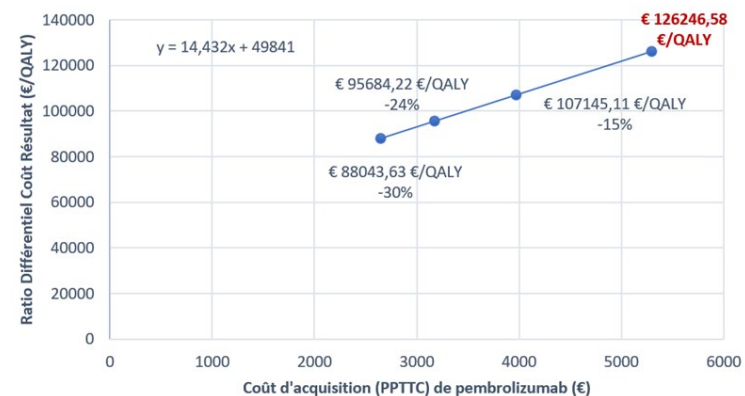
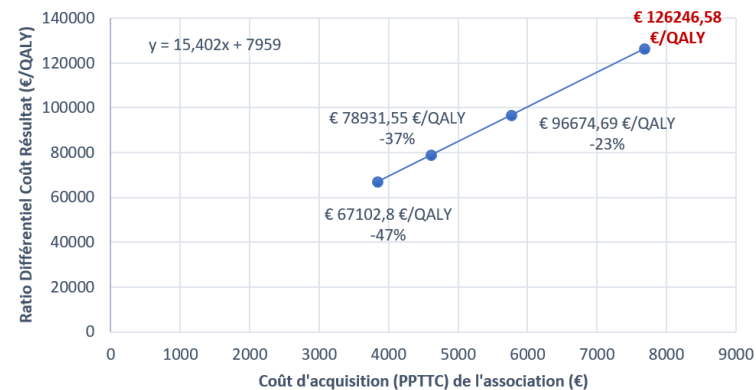
Variation du RDCR en fonction du prix

Les analyses de sensibilité déterministes présentées ci-dessous permettent de montrer l'impact d'une réduction du prix de l'association et de chacune des molécules la composant, variant de -25% à -50%.

Les fonctions linéaires : $RDCR = a \times \text{prix} + \text{constante}$, reliant le prix de l'association pembrolizumab + lenvatinib ou chaque composante de l'association) (x) au RDCR (y) toutes choses égales par ailleurs sont les suivantes :

Analyse principale 126 247 €/QALY	RDCR	RDCR (€/QALY)	% variation
Prix de l'association	Baisse de 25%	96 675	-23%
	Baisse de 40%	78 932	-37%
	Baisse de 50%	67 103	-47%

Analyse principale – RDCR 126 247 €/QALY	RDCR (€/QALY)	% variation
Prix de pembrolizumab		
Baisse de 25%	107 145,11 €	-15%
Baisse de 40%	95 684,22 €	-24%
Baisse de 50%	88 043,63 €	-30%
Prix de lenvatinib		
Baisse de 25%	115 776,17 €	-8%
Baisse de 40%	109 493,92 €	-13%
Baisse de 50%	105 305,75 €	-17%



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Le détail des analyses est présenté dans le tableau de l'analyse critique dans les parties correspondant aux analyses. Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici (cf., Tableau 18, Tableau 19 et Tableau 20, en complément)

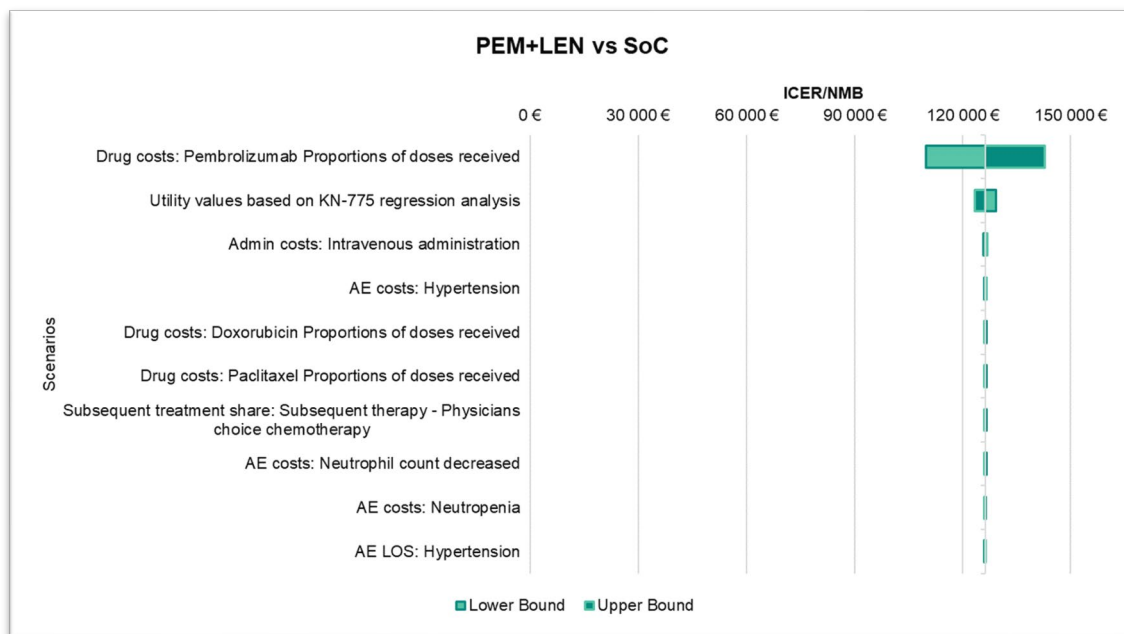
	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Coûts totaux	QALY	RDCR (€/QALY)	% Variation
					126 246	
Horizon temporel à durée déterminée						
2	10 ans	7 ans			166 056	+ 32%
Relation entre survie globale et traitements ultérieurs						
	Simulation de la SG					
4	Effet traitement extrapolé sur toute la durée de simulation	Effet de traitement relatif nul après la période d'observation (26,9 mois) pour 100% des patientes	130 907 €	0.69	189 882	50%
5		Effet de traitement relatif nul après la durée de traitement (24 mois) pour 100% des patientes	130 821 €	0.64	203 970	62%
7	Modélisation en 2-morceaux à 26 semaines (fonction log-logistique)	Fonction de Weibull (2nd best sur critère statistique)	131 348	0,91	144 565	+14%
8		Fonction Log-normale (2nd best sur critère plausibilité)	131 451 €	1.22	107 532	-15%
9	Modélisation en 2-morceaux	Modélisation en 1-morceau (fonction log-logistique)	131 295	1,04	177 492€	+41%
10		Modélisation en 1-morceau (fonction log-normale)	131 461	1,04	155 513€	+23%
	Simulation de l'effet traitement dans le temps					
16	Effet traitement extrapolé sur toute la durée de simulation	Effet de traitement relatif nul après la période d'observation (29,6 mois)	130 907	0,84	189 881	+50%
17		Effet de traitement relatif nul après la durée de traitement (24 mois)	130 821	0,64	203 970	+62%
	Variables de coût					

29	Règle d'arrêt de traitement (24 mois pour pembrolizumab)	Pas d'arrêt de traitement	147 519 €	1.04	141 849	+12%
----	--	---------------------------	-----------	------	---------	------

Principales variables sources d'incertitude statistique

Les résultats des 10 paramètres qui influencent le plus l'évaluation de l'efficacité sont présentés ci-dessous sous forme de diagramme de Tornado classés par ordre décroissant d'étendue de l'intervalle.

L'analyse de sensibilité déterministe univariée sur les paramètres du modèle montre qu'aucun des paramètres pris isolément n'a d'influence sur l'évaluation de l'efficacité, à l'exclusion de la proportion de doses reçues de pembrolizumab par rapport aux doses programmées. Les autres paramètres entraînent des variations marginales du résultat, ce qui met en évidence la faible incertitude des résultats relative aux données d'entrée avec des variations inférieures à 2%.



Analyse principale – RDCR 126 247€/QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation testée	Borne basse	Borne haute	Min	Max
% de doses de pembrolizumab reçues	100%	80%-120%	109770	142723	-13%	+13%
Valeurs d'utilités (SSP/PD)	0,870/0,823	0,854/0,801 0,885/0,846	129247	123382	-2%	+2%
Coût d'administration	412,98€	336,02-497,76	125794	126745	-1%	0%
Coût de l'hypertension (EI)	1 713,34€	1378-2 049	125872	126621	-1%	0%
% de doses de doxorubicine reçues	100%	80%-120%	126615	125878	0%	-1%
% de doses de paclitaxel reçues	100%	80%-120%	126566	125927	0%	-1%

Traitements ultérieurs post chimiothérapies	0,7	0,56-0,83	126586	125949	0%	-1%
Coût d'une réduction des neutrophiles (EI)	2 627,03€	2112-3142	126505	125988	0%	-1%
Coût de la neutropénie (EI)	2 627,03€	2112-3142	126485	126009	0%	-1%
Durée d'un épisode d'hypertension (EI)	120,90 j	97 - 145	126027	126467	-1%	0%

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

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Objectif			
L'objectif est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction dans le panier de soins remboursables de l'association pembrolizumab + lenvatinib dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.		Conforme	Aucune
Choix structurants			
Perspective : Assurance Maladie obligatoire		Conforme	Aucune
Horizon temporel : 3 ans L'année 1 est considérée comme l'année de mise à disposition de l'association en France dans l'indication.		Conforme.	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité.		La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est demandé. La critique relative à la population simulée dans l'analyse d'efficacité est applicable à l'analyse de l'impact budgétaire.	Mineure
Scénarios comparés			
Scénario sans pembrolizumab + lenvatinib	Scénario avec pembrolizumab + lenvatinib	D'après l'étude de marché communiquée par l'industriel, les anthracyclines (doxorubicine) et les taxanes (paclitaxel) représentent respectivement 46% et 13% des traitements des patientes prévalentes et 50% et 10% des traitements des patientes incidentes. Les autres traitements, principalement le dostarlimab (16% des traitements prévalents et incidents) et les sels de platine (11% des traitements prévalents et 13% des traitements incidents) ne sont pris en compte ni dans la situation de référence (sans pembrolizumab+lenvatinib) ni dans la situation simulée. Les traitements hors dostarlimab sont inclus dans les tarifs du GHS et il n'est pas attendu d'impact de leur exclusion sur l'évaluation.	Aucune
Chimiothérapies : doxorubicine + paclitaxel	Pembrolizumab + lenvatinib		
	Chimiothérapies : doxorubicine + paclitaxel		
Il est fait l'hypothèse que la doxorubicine et le paclitaxel représentant la prise en charge par chimiothérapie en France considérant : – L'absence de traitement standard validé,			

- La diversité de la prise en charge,
- La forte prescription en vie réelle des anthracyclines et des taxanes,
- L'absence de données sur les durées de traitement.

Le dostarlimab (JEMPERLI) n'est pas considéré compte tenu de son avis défavorable au remboursement obtenu le 6 octobre 2021 (Commission de la Transparence (HAS), 6 octobre 2021).

Population cible : La population cible correspond à la population de l'indication pour laquelle le remboursement est demandé soit une population incidente de 1 632 cas par an.

Analyse de sensibilité : caractéristiques de poids et de surface corporelle des patientes françaises de l'étude Keynote-775 (pas de variation de l'IB)

Modèle de l'AIB

Le modèle simule une population incidente hebdomadaire estimée en faisant l'hypothèse d'un taux d'incidence constant de la population cible annuelle.

Le modèle simule le coût de traitement de chaque population incidente (coût d'acquisition, d'administration des traitements de 1ère ligne, coûts spécifiques à chaque traitement en termes de suivi et d'EI, coût de transports ainsi que les coûts de suivi et de traitements ultérieurs). Dans le modèle, une proportion de patientes arrête le traitement chaque semaine et certains traitements ont une durée maximale. Les coûts de traitement sont estimés uniquement pour les patientes sous traitement au moment du calcul.

L'impact budgétaire représente la différence de coût total entre les 2 scénarios comparés.

La durée de traitement des dernières cohortes incluses est censurée à la fin de l'année 3 afin de respecter une estimation annuelle de l'impact budgétaire.

Le nombre hebdomadaire de patients de la cohorte initiale encore sous traitement au moment du calcul est estimé pour les deux bras directement à partir des courbes de Kaplan-Meier observées dans l'étude KEYNOTE-775 et extrapolées selon l'approche définie dans l'évaluation de l'efficacité. Le modèle retenu dans l'analyse de référence est la fonction gamma généralisée.

Les données utilisées sont issues de l'étude KEYNOTE-775, elles sont similaires à celles utilisées dans l'analyse coût-résultat. En particulier, les mêmes EI et les mêmes traitements ultérieurs sont pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire.

Une vérification technique du modèle adapté à la France a été réalisée ainsi qu'un test des valeurs extrêmes.

La population cible est cohérente avec l'objectif de l'analyse.

Aucune

Le modèle est adapté à l'évaluation.

Aucune

Parts de marché et population rejointe

Scénario sans pembrolizumab associé au lenvatinib

	Année 1 (2022)	Année 2 (2023)	Année 3 (2024)
Pembrolizumab + lenvatinib	0%	0%	0%
Doxorubicine (74,48%) + paclitaxel (25,52%)	100%	100%	100%

Selon les experts cliniciens interrogés par l'industriel, cette répartition est considérée comme représentative de la pratique française en raison d'un schéma d'administration de la doxorubicine moins lourd que celui du paclitaxel (toutes les 3 semaines versus hebdomadaire sur 3 semaines précédant une semaine sans injection). De plus, le paclitaxel en association au carboplatine est le traitement de référence en 1ère ligne et n'est donc pas systématiquement réintroduit en cas de progression de la maladie.

Cette répartition est également cohérente avec les données de vie réelle de l'étude KANTAR Health.

Analyse de sensibilité : répartition des parts de marché à 50/50% entre doxorubicine et paclitaxel (pas de variation de l'IB).

Scénario avec pembrolizumab associé au lenvatinib

L'industriel anticipe une pénétration rapide de pembrolizumab associé au lenvatinib avec un taux d'utilisation de [] en année 1 et de [] les deux années suivantes. Les parts de marché restantes sont attribués en respectant la distribution initiale entre les chimiothérapies.

	Année 1 (2022)	Année 2 (2023)	Année 3 (2024)
Pembrolizumab + lenvatinib	[]	[]	[]

Le laboratoire fait l'hypothèse que la doxorubicine et le paclitaxel sont représentatifs de la prise en charge actuelle. La répartition entre les deux traitements a un impact sur le coût du fait des fréquences d'administration différentes, les coûts des molécules étant -elles- incluses dans le tarif du séjour. L'impact de la répartition est testé en analyse de sensibilité.

Aucune

Doxorubicine paclitaxel	+ [] (respectivement [] et []) [] (respectivement [] et []) [] (respectivement [] et [])		
<i>Analyses de sensibilité : [] en année 1 et [] en années 2 et 3 (IB -12%), [] dès l'année 1 (IB +5%)</i>		<p>La description des catégories de coûts est acceptable. La valorisation des coûts est cohérente avec la perspective de l'analyse.</p> <p>L'analyse critique des coûts de suivi est similaire à celle décrite dans l'analyse de l'efficacité.</p>	Mineure
<p>Coûts pris en compte</p> <p>Les postes de coûts sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - acquisition - administration - suivi spécifique à chaque traitement - transports, - prise en charge des EI <p>La mesure des coûts est similaire à celle de l'analyse d'efficacité, en faisant en analyse de référence une hypothèse d'observance à 100%.</p> <p>Les coûts sont valorisés par les tarifs de l'assurance maladie, sans tenir compte des restes à charge pour les patients (franchise). Les traitements inclus dans le tarif des GHS sont valorisés dans le tarif de la séance. L'administration est valorisée par une séance de chimiothérapie, en tenant compte de la répartition entre établissement public ou privé. L'identification et la comptabilisation des ressources consommées sur les autres postes de coût sont similaires à celles de l'analyse d'efficacité (cf. Tableau 21 et Tableau 22 en complément).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 30% de patientes sous le schéma posologique de 6 semaines (IB -6%), durée de traitement de pembrolizumab non limitée à 2 ans (pas de variation de l'IB), observance de l'envatinib de l'essai Keynote-775 (IB -6%), prise en compte des traitements ultérieurs tels qu'observés dans l'essai Keynote-775 (pas de variation de l'IB), taux identique de traitement ultérieur dans les 2 bras (pas de variation de l'IB), pas de prise en compte des lignes ultérieures de traitement (IB +1%), prise en compte des EI de grade 3 et 4 liés au traitement (IB -1%), non prise en compte des EI (pas de variation de l'IB).</i></p>		<p>Les analyses de sensibilité permettent d'explorer l'incertitude associée au résultat.</p>	Aucune
<p>Analyses de sensibilité</p> <p>Analyses de sensibilité</p> <p>Une analyse de sensibilité sur les paramètres a été réalisée en supposant une variation de +/- 20% sur la valeur retenue dans le modèle. Les paramètres suivants ont été testés</p>			

(cf. Tableau 23. Paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe (valeurs du modèle $\pm 20\%$) en complément) :

- Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib,
- Population cible,
- Poids moyens (kg),
- Surface corporelle moyenne (m²),
- Coûts d'administration par IV, de transports (A/R), de suivi par traitement,
- Durée maximale des traitements (semaine),
- Coûts des EI (par EI) et fréquence des EI (par EI et par traitement).

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les hypothèses de modélisation (cf. Tableau 24. Hypothèses testées en analyse de sensibilité en complément).

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude						
Population rejointe						Analyse de sensibilité						
Populations d'intérêt		Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	Les analyses de sensibilité déterministes univariées ont été réalisées pour estimer l'impact d'une variation de +/- 20% sur le montant cumulé estimé à 3 ans. Les variations simulées ont un impact limité (<10%) sur l'estimation de l'impact budgétaire.						
Population cible		1 632	1 632	1 632	4 896	Les deux paramètres qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont les parts de marché de l'association et la taille de la population cible (cf. Tableau 25 en complément).						
Scénario SANS pembrolizumab + lenvatinib						Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les hypothèses de modélisation et les résultats sont présentés ci-dessous sous forme de diagramme de Tornado classés par ordre décroissant d'étendue de l'intervalle.						
Population rejointe		doxorubicine	1 216	1 216	1 216	3 648						
		paclitaxel	416	416	416	1 248						
Scénario AVEC pembrolizumab + lenvatinib												
Population rejointe		PEM_LEN	■	■	■	■						
		doxorubicine	■	■	■	■						
		paclitaxel	■	■	■	■						
Abréviation : PEM_LEN, pembrolizumab + lenvatinib												

Sur 3 ans il est attendu que [REDACTED] patientes soient traitées par l'association pembrolizumab + lenvatinib soit [REDACTED] de la population cible estimée.

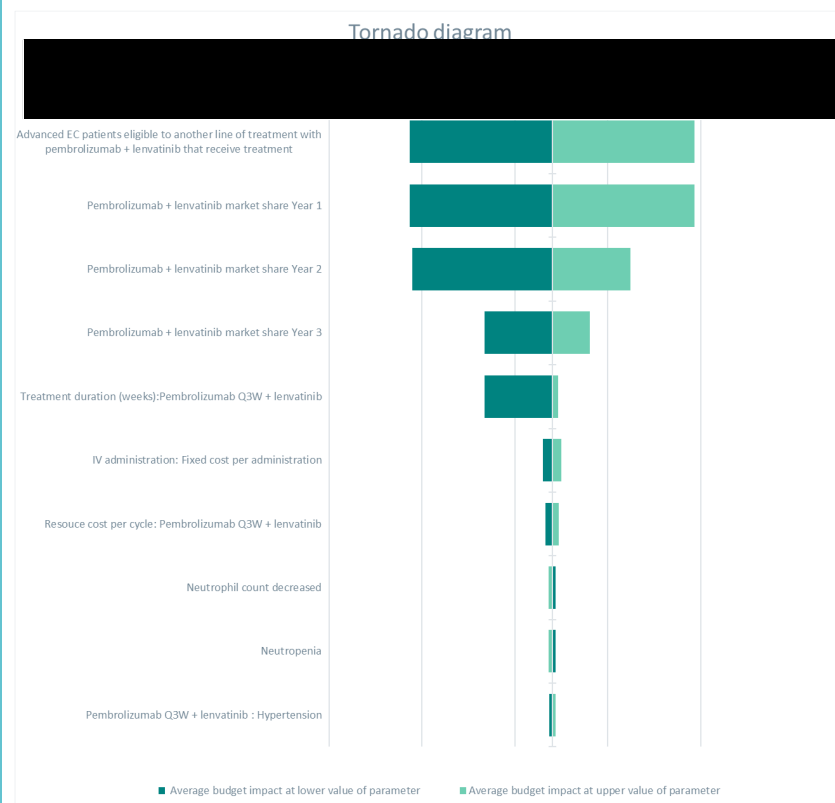
Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'association pembrolizumab + lenvatinib

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Postes de coûts				
Coût d'acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] €
Coût d'administration	1 376 812 €	4 532 769 €	5 938 967 €	11 848 548 €
Coût de suivi	293 843 €	1 249 129 €	1 690 867 €	3 233 840 €
Coût des EI	-281 058 €	-316 190 €	-316 190 €	- 913 438 €
Coût du transport	582 172 €	1 687 170 €	2 186 002 €	4 455 345 €
Coût des traitements ultérieurs	-716 354 €	-1 019 075 €	- 958 118 €	- 2 693 548 €
Coût total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] €

Aux tarifs PPTTC en vigueur pour pembrolizumab et lenvatinib, l'impact budgétaire liée à l'introduction de l'association dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant est estimé à [REDACTED] € cumulés sur 3 ans pour traiter [REDACTED] patientes avec cette nouvelle association, soit une multiplication par 10 des dépenses d'assurance maladie consacrée à l'indication. Cf. Tableau 21. Coûts totaux, par postes et par traitement, dans le scénario SANS pembrolizumab + lenvatinib et Tableau 22. Coûts totaux, par postes et par traitement, dans le scénario AVEC pembrolizumab + lenvatinib dans les compléments.

Cet impact budgétaire est le résultat des dépenses associées à l'introduction de l'association et des économies associées aux changements attendus dans la prise en charge actuelle. Les économies sont principalement réalisées sur les coûts de traitements ultérieurs et les coûts associés à la gestion des EI.

Figure 1. Résultat de l'analyse de sensibilité déterministe de l'AIB



Source : dossier de l'industriel

Le paramètre du modèle faisant le plus varier les résultats est le prix de l'association. Une variation du prix de l'association comprise entre -50% et -25% se traduit par une réduction proportionnelle de l'impact budgétaire de -48% et -24% respectivement.

Les deux autres paramètres faisant le plus varier l'impact budgétaire sont la pénétration des immunothérapies dans la prise en charge et la posologie de pembrolizumab et de lenvatinib intégrées dans la modélisation (cf Tableau 26 Analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle en complément).

4. Compléments sur l'étude d'efficacité

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée

Source KEYNOTE-775	Population ITT (n=827)	Echantillon français (n=70)
Age moyen à l'inclusion (SD)	63,5 (9,1)	68,3 (7,1)
Age moyen au diagnostic (SD)	61,4 (9,2)	65,8 (7,4)
Poids moyen (kg ; SD)	70,5 (18,7)	68,9 (17,1)
Surface corporelle moyenne (m ² ; SD)	1,77 (0,2)	1,7 (0,2)
Statut MMR		
pMMR	697 (84,3%)	56 (80%)
dMMR	130 (15,7%)	14 (20%)
ECOG		
0	487 (58,9%)	30 (42,9%)
1	339 (41,0%)	40 (57,1%)
2 et plus	1 (0,1%)	0
Délai depuis diagnostic initial		
Temps moyen en années (SD)	2,7 (2,6)	3,0 (3,1)
Histologie au diagnostic		
Carcinome endométrioïde (Haut grade/bas grade/non spécifié)	184/113/200 22,2%/13,7%/24,2%	18/5/25 25,7%/7,1%/35,7%
Carcinome séreux	218 (24,3%)	6 (8,6%)
Carcinome à cellule claire	47 (5,7%)	6 (8,6%)
Mixte	38 (4,6%)	1 (1,4%)
Stade FIGO au diagnostic		
I	250 (30,2%)	21 (30%)
II	58 (7,0%)	4 (5,7%)
III	246 (29,7%)	23 (34,3%)
IV	273 (33,0%)	21 (30%)
Localisation métastases		
Cerveaux	4 (0,5%)	1 (1,4%)
Os	72 (8,7%)	10 (14,3%)
Foie	199 (24,1%)	19 (27,1%)

Poumon	316 (38,2%)	27 (38,6%)
Abdominale	330 (39,9%)	27 (38,6%)
Ganglions lymphatiques	449 (54,3%)	39 (55,7%)

Source : dossier de l'industriel

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 7. Nombre de questionnaires selon l'état de progression

	pembrolizumab + lenvatinib (N=386)		chimiothérapie (N=358)		Total (N=744)	
	n†	m‡	n†	m‡	n†	m‡
Avant la progression	381	3 727	352	1 491	733	5 218
Après la progression	190	963	169	378	359	1 341

N= Nombre de participants

n= Nombre de participant avec au moins un score EQ-5D non manquant

m= Nombre de questionnaires avec un score EQ-5D non manquant

(Database Cutoff Date: 26OCT2020)

Source : MSD Statistical report, EQ-5D Health Utilities – France Algorithm

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 8. Synthèse des coûts d'acquisition des traitements (€ 2021)

Traitement	Posologie	Coût unitaire	Sources
pembrolizumab (IV)	200mg toutes les 3 semaines, jusqu'à 35 doses maximum	5 294,08€ (200mg)	KEYNOTE-775 JORF n°0271 22/11/2019 (taxe 2.1%)
lenvatinib (PO)	20mg/jour	1 704,24€ (30cps) 113,616€ (20mg)	KEYNOTE-775 Ameli, BdM_IT6, dispensation (1,02€)
doxorubicine (IV)	60mg/m ² toutes les 3 semaines, jusqu'à 500mg/m ² cumulés	Intra-GHM	Étude KEYNOTE-775
paclitaxel (IV)	80 mg/m ²	Intra-GHM	Étude KEYNOTE-775

Source : dossier de l'industriel

Tableau 9. Calcul pour l'estimation du coût d'administration

	Coût complet HS	Spécialités facturables en sus	Coût d'administration	Effectif PMSI
Année	2018	2018		2020
Privé	939 €	690 €	249 €	760 486

⁶ http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400930018958&p_site=AMELI

Public	28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances	1 171 €	699 €	472 €	2 099 145
Coût moyen 2021: 412,98 €					

Source : dossier de l'industriel

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 10. Coût total de suivi par cycle de modélisation

	Coût par cycle
Avant progression	
Pembrolizumab + lenvatinib	53,63€
Paclitaxel	43,82€
doxorubicine	29,08€
Après progression	
Tous traitement	35,33€

Source : dossier de l'industriel

Tableau 11. Surveillance spécifique à chaque produit (synthèse)

Produit	Description	Fréquence	Coût unitaire
Pembrolizumab + lenvatinib	Consultation de cardiologie	Tous les 3 mois	59,67€
	Echographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	Tous les 3 mois	96,49€
	Bilan sanguin	A chaque administration	62,66€
doxorubicine	Consultation de cardiologie	Tous les 3 mois	59,67€
	Echographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	Tous les 3 mois	96,49€
	Bilan sanguin	A chaque administration	33,21€
paclitaxel	Prémédication	A chaque administration	Intra-GHM
	Bilan sanguin	A chaque administration	33,21€

Source : dossier de l'industriel

Tableau 12. Synthèse des coûts de suivi de la pathologie avant progression

Resource	Fréquence	Coût unitaire	Source
Consultation d'oncologie	Tous les 3 mois	35,41€	
Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne	Tous les 3 mois	118,04€	ZCQM001 (50,54€) Maj (15,9%) Forfait technique (59,46€)
Transport	Tous les 3 mois	117,58€	
Bilan sanguin	Inclus dans le coût spécifique au traitement		

Source : dossier de l'industriel

Tableau 13. Synthèse des coûts de suivi de la pathologie après progression

	Fréquence	Coût unitaire	Source
Consultation d'oncologie médicale	Tous les trois mois	35,41 €	
Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne	Tous les trois mois	118,04 €	ZCQM001 (50,54€) MajZ (15,9%) Forfait technique (59,46€)
Transport	Tous les trois mois	117,58 €	
Bilan sanguin	Toutes les six semaines	33,21 €	Hypothèse

Source : dossier de l'industriel

Coût des traitements ultérieurs

Tableau 14. Traitements ultérieurs, détail de la valorisation des coûts

Traitement	Fréquence	Sources	Coût par semaine	Durée moyenne (semaine)	Coût sur la durée moyenne de traitement
Doxorubicine	Q3W	Homesley, 2009 [56]	168,38€	7,26	1 222,98€
Paclitaxel	Q3W	RCP	168,38€	10,81	1 820,22€
Carboplatine	Q3W	RCP	168,38€	13,53	2 277,59€
Cisplatine	Q3W	Homesley, 2009 [56]	168,38	6,27	1 054,95€
Gemcitabine	Q1W sur 3 semaines, puis repos 1 semaine	RCP	378,86	6,63	2 512,04€

Note. Les durées moyennes sont issues de l'étude KEYNOTE-775

Abréviations. Q1W, une fois par semaine ; Q3W, toutes les 3 semaines

Source : dossier de l'industriel

Coûts relatifs aux transports sanitaires

Tableau 15. Coût de transport aller-retour selon le rapport de la Coût des comptes

Transports pris en charge par l'assurance maladie		Source
Nombre de trajets remboursés en 2017	87 000 000	Cour des comptes 2019
Montant total des dépenses de transport programmé de malades en 2017	5 000 000 000 €	
Coût moyen d'un trajet €2017	57,47 €	
Coût moyen d'un trajet €2021	58,79 €	
Coût moyen d'un aller-retour €2021	117,58 €	

Source : dossier de l'industriel

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

4.2.1.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et aux choix de modélisation de l'évaluation

Tableau 16. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification de l'option alternative testée
Choix structurants			
CS1	Actualisation 2,5%	0%, 4%	Guide méthodologique HAS
CS2	Horizon temporel à durée déterminée (10 ans)	7 ans ; 13 ans	Estimer l'impact de la durée de simulation
CS3	Composition du bras chimiothérapie (25,52% paclitaxel ; 74,48% doxorubicine)	50% paclitaxel ; 50% doxorubicine	Estimer l'impact d'une composition équilibrée entre les deux chimiothérapies
CS4		10% paclitaxel ; 90% doxorubicine	Données Kantar Health
CS5	Population KEYNOTE-775	Sous-groupe patients français KEYNOTE-775	Age supérieur dans l'échantillon français.
Relation survie globale et traitements ultérieurs			
H1	Données d'efficacité SG de KEYNOTE-775 Coûts Traitements ultérieurs sur chimiothérapie	Ajustement sur le traitement ultérieur (exclusion PD1/PD-L1 et anti VEGF/VEGFR) de la survie globale et des coûts traitements ultérieurs	Evaluation de l'efficience dans des conditions de 2 ^{de} ligne plus cohérentes avec la pratique française
H2		Données KEYNOTE-775 Survie globale et coûts Traitements ultérieurs	Evaluation de l'efficience dans les conditions de l'essai.
Simulation de la SG			
H3	Effet traitement extrapolé sur toute la durée de simulation	Effet traitement décroissant après 60 mois pour 100% des patientes jusqu'à perte d'effet à 120 mois.	Tester l'hypothèse d'un essoufflement du traitement dans le temps.
H4		Effet de traitement relatif nul après la période d'observation (26,9 mois) pour 100% des patientes	Tester l'hypothèse d'un arrêt soudain de l'effet traitement à la fin de la période de suivi et à la fin de la durée de traitement.
H5		Effet de traitement relatif nul après la durée de traitement (24 mois) pour 100% des patientes	
H6	Modélisation en 2-morceaux à 26 semaines (fonction log-logistique)	Extrapolation à 52 semaines	Tester l'impact du choix de la date d'extrapolation (2 nd point de rupture observé)
H7		Fonction de weibull	Meilleure fonction sur un critère d'ajustement statistique (mauvaise plausibilité à long terme).

H8		Fonction log-normale	2e meilleure fonction sur le critère de plausibilité
H9		Modélisation en 1-morceau (fonction log-logistique)	Tester l'impact d'une modélisation à T0 de la SG
H10		Modélisation en 1-morceau (fonction log-normale)	
Simulation de la SSP			
H11	SSP : modélisation en 2-morceaux à 10 semaines (fonction log-logistique)	Extrapolation à 37 semaines	Tester l'impact du choix de la date d'extrapolation (2nd point de rupture observé)
H12		Fonction Log-normale	2e meilleure fonction sur les critères statistiques
H13		Fonction exponentielle	Fonction la plus défavorable sur le RDCR
H14		Modélisation en 1-morceau (fonction log-logistique)	Tester l'impact d'une modélisation à T0 de la SSP
H15		Modélisation en 1-morceau (fonction gamma généralisée)	
Simulation de la tolérance			
H16	Effets indésirables de grade 3 et 4 toutes causes, avec une incidence de 1%	Absence d'effet indésirable	Estimer le poids des effets indésirables dans le résultat
H17		Liés au traitement	Estimer l'impact du choix des événements toutes causes
H18		Prise en compte de 100% des EI par pondération	Estimer l'impact de l'exclusion des EI <1%
Variabiles d'utilité			
H19	Approche par état de santé	Approche du délai avant décès	Tester l'impact du choix d'une méthode incluant l'évolution de l'utilité au cours du temps
H20	Utilité non décroissante avec l'âge	Utilité décroissante avec l'âge	Tester l'impact du choix d'une méthode incluant l'évolution de l'utilité au cours du temps
H21	Utilité de l'essai KN-775	Utilité de la publication de Thurgar	Tester l'impact d'une source différente pour documenter les scores d'utilité
Variabiles de coût			
H22	Durée de traitement observée dans l'essai	Durée de traitement observée dans l'essai, limitée à la progression	Tester l'impact d'une durée de traitement correspondant au RCP
H23		Approximée par SSP	Tester l'impact d'une durée de traitement correspondant à la SSP
H24	Extrapolation des durées de traitement (gamma généralisée)	Fonction (Weibull)	2e meilleure fonction d'ajustement du bras chimiothérapie
H25	Observance 100%	Observance réduite de lenvatinib	KEYNOTE-775 : réduction de dose chez 66,5% des patientes

H26	Règle d'arrêt de traitement (24 mois pour pembrolizumab)	Pas d'arrêt de traitement	Tester le poids de l'arrêt à 2 ans de pembrolizumab
H27	Prix de l'association	Baisse de 25%, 40%, 50%	Estimer l'impact d'une variation du prix de l'association
H28	Prix de pembrolizumab seul	Baisse de 25%, 40%, 50%	Impact d'une variation du prix de pembrolizumab
H29	Prix de lenvatinib seul	Baisse de 25%, 40%, 50%	Impact d'une variation du prix de lenvatinib
H30	Traitements ultérieurs inclus	Pas de coût de traitement ultérieur	Estimer le poids des traitements ultérieurs dans la mesure de l'efficacité
H31	% patientes sans traitement ultérieur dépendant du traitement de 1re ligne	50% patientes sans traitement ultérieur indépendamment traitement de 1re ligne	Tester l'impact de la différence de mise sous traitement actif dans les bras de l'essai
H32	Coûts de fin de vie (Source : Ricci 2013)	Source : Avis HAS 2021	Comparaison de deux approches différentes (analyse de données vs reconstruction)
H33		Pas de coût de fin de vie	Estimer le poids des coûts de fin de vie dans la mesure de l'efficacité

Source : dossier de l'industriel

4.2.1.2. Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste liée aux paramètres

Tableau 17. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyses probabilistes	
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Justification
Population simulée					
Age médian	63,50	62,88	64,12	Normale	Moyenne et écart-type de l'essai KEYNOTE-775
Poids moyen	70,50	69,23	71,78	Log-normale	Moyenne et écart-type de l'essai KEYNOTE-775
Paramètres efficacité et tolérance					
SG (paramètres Log-logistique)				Normale multivariée	Permet de tenir compte de la corrélation entre les paramètres de la loi.
SSP (paramètres Log-logistique)				Normale multivariée	
DdT (paramètres Gamma généralisée)				Normale multivariée	
Incidence EI				Gamma	Maintien de valeurs positives
Scores d'utilité					

Utilité avant et après progression				Normale multivariée	Permet de tenir compte de la corrélation entre les variables.
Paramètres de coûts					
Coût administration	412,98	336,02	497,76	Gamma	Permet de maintenir des valeurs positives
Coût de transport	117,59	95,68	141,73		
Fréquence suivi*	0,08	0,06	0,09		
Fréquence bilan sanguin SSP par traitement					
PEM_LEN	0,33	0,27	0,40		
doxorubicine	0,33	0,27	0,40		
paclitaxel	0,25	0,20	0,30		
Fréquence bilan sanguin PP	0,17	0,14	0,20		
Coût bilan cardiaque	156,16	127,06	188,22		
Coût consultation oncologie	35,41	28,81	42,68		
Coût tomodensitométrie	118,04	96,04	142,27		
Coût transport	117,58	95,67	141,72		
Coût bilan sanguin					
PEM_LEN	62,66	50,98	75,52		
Chimiothérapie	33,21	27,02	40,03		
Coût de fin de vie	6 911,36	5 623,37	8 330		
RDI	100%	80,4%	119,6%	Normal	
% chimiothérapie en traitement ultérieur	Variable selon le traitement initial et la chimiothérapie			Béta	Maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
% patientes sans traitement ultérieur					
PEM_LEN	0,59	0,47	0,70	Béta	Maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Chimiothérapie	0,30	0,24	0,36		
Coût, durée, par EI	Variable selon EI			Normale	

*S'applique à toutes les variables permettant de calculer le coût de suivi (suivi cardiologique, consultation d'oncologie médicale, tomodensitométrie, transport) avant progression et après progression.

Source : dossier de l'industriel

4.2.1.3. Résultats des analyses de sensibilité

Tableau 18. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants

	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)	% Variation
--	--------------------	------------------------	---------------	-------------

			126 247	
1	Actualisation 2,5%	0%	115 664	-8%
		4%	132 712	+5%
2	Horizon temporel à durée déterminée (10 ans)	13 ans	115 810	-8%
		7 ans	166 056	+32%
3	Composition du bras chimiothérapie (25,52% paclitaxel ; 74,48% doxorubicine)	Equi-répartition de doxorubicine et paclitaxel (50% et 50%)	125 200	-1%
		Réduction de la proportion de patientes traitées par paclitaxel (10%)	126 910	+1%
4	Population KEYNOTE-775	Sous-groupe patients français KEYNOTE-775	126 247	0%

Source : dossier de l'industriel

Tableau 19. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation

	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Coûts totaux	QALY	RDCR (€/QALY)	% Variation
					126 247	
Relation entre survie globale et traitements ultérieurs						
1	Données d'efficacité SG de KEYNOTE-775	Ajustement sur le traitement ultérieur (exclusion PD1/PD-L1 et anti VEGF/VEGFR) de la survie globale et des coûts traitements ultérieurs	131 894 €	1.14	115 563	-8%
2	Coûts Traitements ultérieurs sur chimiothérapie	Données KEYNOTE-775 Survie globale et coûts Traitements ultérieurs	128 018 €	1.04	123 097	-2%
Simulation de la SG						
3	Effet traitement extrapolé sur toute la durée de simulation	Effet traitement décroissant après 60 mois pour 100% des patientes, atteignant une absence d'effet à 120 mois	131 329 €	1.02	129 043	+2%
4		Effet de traitement relatif nul après la période d'observation (26,9 mois) pour 100% des patientes	130 907 €	0.69	189 882	50%
5		Effet de traitement relatif nul après la durée de traitement (24 mois) pour 100% des patientes	130 821 €	0.64	203 970	62%
6	Modélisation en 2-morceaux à 26 semaines (fonction log-logistique)	Extrapolation à 52 semaines	131 347 €	1.07	123 207	-2%
7		Fonction de weibull (2nd best sur critère statistique)	131 348	0,91	144 565	+14%
8		Fonction Log-normale (2nd best sur critère plausibilité)	131 451 €	1.22	107 532	-15%

9	Modélisation en 2-morceaux	Modélisation en 1-morceau (fonction log-logistique)	131 295	1,04	177 492€	+41%
10		Modélisation en 1-morceau (fonction log-normale)	131 461	1,04	155 513€	+23%
Simulation de la SSP						
11	SSP : modélisation en 2-morceaux à 10 semaines (fonction log-logistique)	Extrapolation à 37 semaines	131 461 €	1.04	126 122	0%
12		Fonction Log-normale (2nd best)	131 280 €	1.04	126 268	0%
13		Fonction exponentielle (+défavorable)	131 062	1,26	127 007	+1%
14	SSP : modélisation en 2-morceaux (fonction log-logistique)	Modélisation en 1-morceau (fonction log-logistique)	131 112	0,84	126 091	0%
15		Modélisation en 1-morceau (fonction gamma)	130 617	0,54	126 417	0%
Simulation de l'effet traitement dans le temps						
16	Effet traitement extrapolé sur toute la durée de simulation	Effet de traitement relatif nul après la période d'observation (29,6 mois)	130 907	0,84	189 881	+50%
17		Effet de traitement relatif nul après la durée de traitement (24 mois)	130 821	0,64	203 970	+62%
18		Effet de traitement relatif nul décroissant au cours du temps, de 60 mois à 120 mois.	131 329	1,02	129 043	+2%
Simulation de la tolérance						
19	Effets indésirables de grade 3 et 4 toutes causes, avec une incidence de 1%	Absence d'effet indésirable	128 917 €	1.04	123 962	-2%
20		Liés au traitement	129 414 €	1.05	123 794	-2%
21		Prise en compte de 100% des EI par pondération	134 100 €	1,03	130 654	+3,5%
Variables d'utilité						
22	Approche par état de santé	Approche du délai avant décès	131 294 €	1.13	116 598	-8%
23	Utilité non décroissante avec l'âge	Utilité décroissante avec l'âge	131 294 €	1.01	129 713	+3%
24	Utilité de l'essai KN-775	Utilité de la publication de Thurgar	131 294 €	0.98	134 026	6%
Variables de coût						
25	Durée de traitement observée dans l'essai	Durée de traitement observée dans l'essai, limitée à la progression	119 534 €	1,04	114 715	-9%
26		Approximée par SSP	121 949 €	1.04	116 863	-7%

27	Extrapolation des durées de traitement (gamma généralisée)	Fonction (Weibull)	129 137 €	1.04	124 012	-2%
28	Observance 100%	Observance réduite de lenvatinib	123 116 €	1.04	118 383	-6%
29	Règle d'arrêt de traitement (24 mois pour pembrolizumab)	Pas d'arrêt de traitement	147 519 €	1.04	141 849	+12%
30	Traitements ultérieurs inclus	Pas de coût de traitement ultérieur	132 359 €	1.04	127 271	1%
31	% patientes sans traitement ultérieur dépendant du traitement de 1re ligne	50% patientes sans traitement ultérieur indépendamment traitement de 1re ligne	131 928 €	1.04	126 857	0%
32	Coûts de fin de vie (Source : Ricci 2013)	Source : Avis HAS 2021	131 203 €	1.04	126 160	0%
33		Pas de coût de fin de vie	132 053 €	1.04	126 977	+1%

Source : dossier de l'industriel

Tableau 20. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Analyse principale – RDCR 126 247€/QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation testée	Borne basse	Borne haute	Min	Max
% de doses de pembrolizumab reçues	100%	80%-120%	109770	142723	-13%	+13%
Valeurs d'utilités (SSP/PD)	0,870/0,823	0,854/0,801 0,885/0,846	129247	123382	-2%	+2%
Coût d'administration	412,98€	336,02- 497,76	125794	126745	-1%	0%
Coût de l'hypertension (EI)	1 713,34€	1378-2 049	125872	126621	-1%	0%
% de doses de doxorubicine reçues	100%	80%-120%	126615	125878	0%	-1%
% de doses de paclitaxel reçues	100%	80%-120%	126566	125927	0%	-1%
Traitements ultérieurs post chimiothérapies	0,7	0,56-0,83	126586	125949	0%	-1%
Coût d'une réduction des neutrophiles (EI)	2 627,03€	2112-3142	126505	125988	0%	-1%
Coût de la neutropénie (EI)	2 627,03€	2112-3142	126485	126009	0%	-1%
Durée d'un épisode d'hypertension (EI)	120,90 j	97 - 145	126027	126467	-1%	0%

Source : dossier de l'industriel

5. Compléments sur l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Résultats détaillés de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 21. Coûts totaux, par postes et par traitement, dans le scénario SANS pembrolizumab + lenvatinib

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
doxorubicine				
Acquisition				
Administration	1 927 557 €	2 289 466 €	2 289 465 €	6 506 487 €
Suivi des traitements et de la maladie	800 790 €	962 057 €	962 057 €	2 724 905 €
Événements indésirables	4 523 396 €	4 523 390 €	4 523 390 €	13 570 175 €
Transport	727 271 €	869 192 €	869 632 €	2 466 095 €
Traitements ultérieurs	817 479 €	1 138 861 €	1 147 499 €	3 103 839 €
SOUS TOTAL				
paclitaxel				
Acquisition				
Administration	544 228 €	697 153 €	698 812 €	1 940 193 €
Suivi des traitements et de la maladie	89 199 €	117 312 €	117 630 €	324 141 €
Événements indésirables	1 549 907 €	1 549 905 €	1 549 905 €	4 649 716 €
Transport	216 542 €	273 553 €	274 178 €	764 274 €
Traitements ultérieurs	280 103 €	390 222 €	393 182 €	1 063 507 €
SOUS TOTAL				
TOTAL				

Source : dossier de l'industriel

Tableau 22. Coûts totaux, par postes et par traitement, dans le scénario AVEC pembrolizumab + lenvatinib

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
pembrolizumab + lenvatinib				
Acquisition				
Administration	3 354 221 €	7 169 238 €	8 628 244 €	19 151 703 €
Suivi des traitements et de la maladie	1 005 806 €	2 201 604 €	2 662 538 €	5 869 948 €
Événements indésirables	4 577 584 €	5 149 775 €	5 149 775 €	14 877 135 €

Transport	1 337 218 €	2 695 746 €	3 215 323 €	7 248 287 €
Traitements ultérieurs	161 712 €	313 949 €	427 334 €	902 995 €
SOUS-TOTAL				
doxorubicine				
Acquisition				
Administration	385 615 €	265 209 €	229 008 €	879 832 €
Suivi des traitements et de la maladie	160 201 €	112 363 €	96 232 €	368 795 €
Événements indésirables	904 922 €	452 460 €	452 460 €	1 809 843 €
Transport	145 493 €	101 139 €	87 031 €	333 662 €
Traitements ultérieurs	163 540 €	146 063 €	115 645 €	425 248 €
SOUS-TOTAL				
paclitaxel				
Acquisition				
Administration	108 760 €	84 941 €	69 992 €	263 694 €
Suivi des traitements et de la maladie	17 826 €	14 531 €	11 786 €	44 143 €
Événements indésirables	309 738 €	154 869 €	154 869 €	619 476 €
Transport	43 275 €	33 030 €	27 459 €	103 764 €
Traitements ultérieurs	55 977 €	49 995 €	39 583 €	145 555 €
SOUS TOTAL				
TOTAL				
dont PEM_LEN				
dont chimiothérapie				

Source : dossier de l'industriel

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

Tableau 23. Paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe (valeurs du modèle $\pm 20\%$)

Paramètre	Valeur	Borne basse	Borne haute
Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 1)	■	■	■
Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 2)	■	■	■

Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 3)	■	■	■
Population cible	1632	1305	1958
Poids moyen (kg)	70,5	56,4	84,6
Surface corporelle moyenne (m²)	1,77	1,416	2,124
Coût d'administration par IV	398,76	319,008	478,512
Coût de transport (aller/retour)	113,59	90,872	136,308
Coût de suivi par cycle de pembrolizumab + lenvatinib	151,08	120,864	181,296
Coût de suivi par cycle de doxorubicine	151,08	120,864	181,296
Coût de suivi par cycle de paclitaxel	108,82	87,056	130,584
Durée maximale de traitement (semaines) de pembrolizumab	104	83,2	124,8
Durée maximale de traitement (semaines) de doxorubicine	25	20	30
Durée maximale de traitement (semaines) de paclitaxel	260	208	312
Coût des événements indésirables	Par événement indésirable		
Fréquence des événements indésirables	Par événement indésirable et par traitement		

Source : dossier de l'industriel

Tableau 24. Hypothèses testées en analyse de sensibilité

	Hypothèse	Analyse principale	Analyse de sensibilité
1	Caractéristiques de poids et de surface corporelle	Patientes de l'essai (KN775)	Patientes françaises (KN775)
2	Proportion de patientes sous la posologie QW6	0%	30% (hypothèse)
3	Durée maximale de pembrolizumab	35 cycles (KN775)	Aucune
4	RDI de lenvatinib (observance)	100% (hypothèse)	69,9% (KN775)
5	Méthode d'estimation de la durée de traitement	PEM_LEN & chimio : données extrapolées de DdT (KN775)	Estimation sur la SSP pour tous
6	Parts de marché des immunothérapies	■ année 1 puis ■ (hypothèse)	■ année 1 puis ■ en années 2 et 3 (hypothèse d'une pénétration moins importante)
7			■ en années 1, 2 et 3
8	Répartition doxorubicine vs. paclitaxel	75% vs. 25% (KN775)	50% vs. 50% (hypothèse)
9	Événements indésirables	Grade 3 & 4 toutes causes (1% dans KN775)	Grade 3 & 4 liés au traitement (1% dans KN775)
10			Aucun
11	Distribution des traitements ultérieurs	100% Chimiothérapie (pratique française)	Aucun
12			Distribution KN775

	Hypothèse	Analyse principale	Analyse de sensibilité
13	% patientes avec traitement ultérieur	41% après PEM_LEN et 70% après chimiothérapie (KN775)	50% après PEM_LEN et 50% après chimiothérapie
14-16	Prix de pembrolizumab + lenvatinib	Prix PPTC en vigueur	-50% ; -40% ; -25%
17-19	Prix de pembrolizumab	Prix PPTC en vigueur	-50% ; -40% ; -25%
20-22	Prix de lenvatinib	Prix PPTC en vigueur	-50% ; -40% ; -25%

Abréviations: KN775, KEYNOTE-775 ; PEM_LEN, pembrolizumab + lenvatinib ; DdT, durée de traitement ; SSP, survie sans progression.

Source : dossier de l'industriel

Tableau 25. Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (vs. ██████████ € en analyse principale)

	Paramètre testé ($\pm 20\%$)	Borne basse	Borne haute	% variation
1	Population cible	██████████	██████████	-8% ; +8%
2	Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 1)	██████████	██████████	-8% ; +8%
3	Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 2)	██████████	██████████	-8% ; +4%
4	Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 3)	██████████	██████████	-4% ; +2%
5	Durée maximale de traitement (semaines) de pembrolizumab	██████████	██████████	-4% ; +0%
6	Coût d'administration par IV	██████████	██████████	-1% ; +1%
7	Coût de suivi par cycle de pembrolizumab + lenvatinib	██████████	██████████	Pas de variation
8	Fréquence de neutrophilie	██████████	██████████	Pas de variation
9	Coût de prise en charge de neutropénie	██████████	██████████	Pas de variation
10	Fréquence de l'hypertension	██████████	██████████	Pas de variation

Source : dossier de l'industriel

Tableau 26 Analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle

Référence : ██████████ €

	Libellé	Hypothèse testée	Impact	% variation
1	Caractéristiques de poids et de surface corporelle	Patientes françaises de KN775	██████████	0%
2	Proportion de patientes sous la posologie QW6	30%	██████████	-6%

3	Durée maximale de pembrolizumab	Aucune	██████████	0%
4	RDI de lenvatinib (observance)	69,9% (KN775)	██████████	-6%
5	Méthode d'estimation des durées de traitement	Estimation sur la SSP pour tous	██████████	-3%
6	Parts de marché des immunothérapies	Réduction de la pénétration de pembrolizumab + lenvatinib	██████████	-12%
7		Pénétration plus rapide de pembrolizumab + lenvatinib	██████████	+5%
8	Répartition doxorubicine vs. paclitaxel	50% vs. 50%	██████████	0%
9	Sélection des événements indésirables	Grade 3 & 4 liés au traitement (1%)	██████████	-1%
10	Prise en compte des événements indésirables	Non	██████████	0%
11	Traitements ultérieurs	Aucun	██████████	+1%
12	Distribution des traitements ultérieurs	Observés dans KN775	██████████	0%
13	% patientes avec traitement ultérieur	% égal entre immunothérapie et chimiothérapie	██████████	0%
14	Prix de pembrolizumab + lenvatinib	-50%	██████████	-48%
15		-40%	██████████	-38%
16		-25%	██████████	-24%
17	Prix de pembrolizumab	-50%	██████████	-34%
18		-40%	██████████	-27%
19		-25%	██████████	-17%
20	Prix de lenvatinib	-50%	██████████	-14%
21		-40%	██████████	-11%
22		-25%	██████████	-7%

Source : dossier de l'industriel

Table des annexes

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

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le DATE) ;
- Rapport technique « Titre » (version DATE) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version DATE)

- Rapport technique « Titre » (version actualisée du DATE) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du DATE) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le DATE.

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.
- Guide utilisateur du modèle Excel (version du DATE)
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

ANALYSE DE L'EFFICIENCE

CHOIX DE MODELISATION

Choix et structure du modèle

1. Pouvez-vous lister les EI de grade 3-4 non pris en compte dans la modélisation et indiquer succinctement la prise en charge attendue ?
2. Pouvez-vous confirmer que vous appliquez un coût « théorique » des traitements ultérieurs à la proportion de patientes pour lesquelles un traitement ultérieur est observé dans l'essai clinique et discuter dans quelle mesure la prise en compte des traitements ultérieurs est homogène entre les coûts et les résultats de santé ?

Extrapolation

3. Pouvez-vous nous transmettre les graphiques du test de Chow pour la survie sans progression et la survie globale pour le bras chimiothérapie ?
4. Pouvez-vous nous indiquer le nombre de patientes à risque après chaque point de rupture pour la survie sans progression (cf. page 57 pour la SG) ?
5. Pouvez-vous nous confirmer que les analyses de sensibilité 5, 6, 8 et 9 correspondent au modèle en deux morceaux et
 - a. Si non, justifier de ne pas avoir retenu la fonction « 1st best »
 - b. Si oui, nous communiquer les résultats des analyses portant sur le modèle en un morceau (ainsi que les critères de sélection de la fonction d'extrapolation et la/les fonction/s retenue/s).
6. Pouvez-vous nous communiquer les analyses permettant d'estimer les résultats de santé sous les trois hypothèses suivantes : un effet de traitement relatif nul après la période d'observation, un effet de traitement relatif nul après la durée de traitement, un effet traitement relatif décroissant dans le temps (cf. guide méthodologie page 57) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

7. Pouvez-vous présenter l'incertitude associée à l'estimation des scores d'utilité, et, le cas échéant, tester l'impact de cette incertitude sur le résultat ?
8. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité intégrant les scores d'utilité de Thurgar et al. ?
9. Pouvez-vous nous communiquer la documentation permettant l'estimation des scores d'utilités et notamment le détail et la définition de toutes les variables introduites dans le modèle, le rôle des variables catégorielles exposées à la page 78 ainsi que les équations du modèle de régression à effet mixte ?
10. Pouvez-vous détailler davantage l'application du décrétement d'utilité dans le modèle et notamment lorsque l'EI dure plus longtemps que la durée d'un cycle ?
11. Pouvez-vous fournir le tableau récapitulatif des durées moyennes de chaque EI et la perte de QALY associée ?

VALIDATION

12. Dans la mesure où l'étude KEYNOTE-146 porte sur des patients atteints de tumeurs solides diverses (cf. page 36 du rapport technique), pouvez-vous indiquer sur quelle population porte la figure 30 servant à la validation externe des données du bras « pembrolizumab + lenvatinib » ?
13. Pouvez-vous réaliser une validation externe des données du bras « chimiothérapie » à partir d'une cohorte française ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

14. Pouvez-vous préciser dans le tableau 52 les résultats en termes de coûts totaux et de nombre de QALY ?
15. Pouvez-vous actualiser le tableau 53 sur les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle pour y faire figurer la ligne relative aux utilités (ligne manquante dans le tableau mais présente dans le diagramme de Tornado en Figure 31) ?
16. Pouvez-vous nous fournir les analyses de sensibilité déterministes sur le prix de Keytruda ainsi que l'équation reliant le RDCR au prix de Keytruda (figure 34) ?

ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

ANALYSES DE SENSIBILITE

1. Pouvez-vous nous fournir les analyses de sensibilité déterministes sur le prix de Keytruda ?
2. Pouvez-vous nous fournir la figure 6 corrigée (il y a un décalage entre le graphique et sa légende) ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Résultat de l'analyse de sensibilité déterministe de l'AIB	37
--	----

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'analyse d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée	38
Tableau 7. Nombre de questionnaires selon l'état de progression	39
Tableau 8. Synthèse des coûts d'acquisition des traitements (€ 2021)	39
Tableau 9. Calcul pour l'estimation du coût d'administration	39
Tableau 10. Coût total de suivi par cycle de modélisation	40
Tableau 11. Surveillance spécifique à chaque produit (synthèse)	40
Tableau 12. Synthèse des coûts de suivi de la pathologie avant progression	40
Tableau 13. Synthèse des coûts de suivi de la pathologie après progression	41
Tableau 14. Traitements ultérieurs, détail de la valorisation des coûts	41
Tableau 15. Coût de transport aller-retour selon le rapport de la Coût des comptes	41
Tableau 16. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	42
Tableau 17. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	44
Tableau 18. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants	45
Tableau 19. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation	46
Tableau 20. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	48
Tableau 21. Coûts totaux, par postes et par traitement, dans le scénario SANS pembrolizumab + lenvatinib	49
Tableau 22. Coûts totaux, par postes et par traitement, dans le scénario AVEC pembrolizumab + lenvatinib	49
Tableau 23. Paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe (valeurs du modèle $\pm 20\%$)	50
Tableau 24. Hypothèses testées en analyse de sensibilité	51
Tableau 25. Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle [REDACTED] en analyse principale)	52

Références bibliographiques

- Alexandre, J., et al. (2020). Nice-Saint-Paul de Vence 2020 recommendations for clinical practice: Management of metastatic and/or relapsing endometrial cancer. *Bulletin du cancer* 107(10), pp. 1006-1018.
- CEESP (HAS). (2021, juin 8). Avis économique relatif à la spécialité Tecartus.
- Commission de la Transparence (HAS). (6 octobre 2021). *JEMPERLI dans le traitement du cancer de l'endomètre*. Récupéré sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19308_JEMPERLI_PIC_AVIS%20Def_CT19308.pdf
- Cour des Comptes. (2019). *La Sécurité Sociale. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale*.
- KANTAR Health. (2021, Q3). Etude de l'industriel. *Endometrial cancer tracker*.
- Makker, V., et al. (2020). Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *Journal of clinical oncology* 38(26), pp. 2981-2992.
- McMeekin, S., et al. (2015). Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 138 (1), pp. 18-23.
- MSD. (2021). *KEYNOTE 775 Clinical Study Report*.
- Ricci, P., et al. (2013). Reimbursed health expenditures during the last year of life, in France, in the year 2008. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 61(1), pp. 29-36.
- ScanSanté. (s.d.). Récupéré sur www.scansante.fr
- Thurgar, E et al. (2021). Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. *Journal of medical Economics* 24(1), pp. 675-688.
- Upadhyay, N., Ljungcrantz, C., Marchant, A., Haycroft, B., Fornwall, A., Prabhu, V., . . . Duska , L. (2021). Poster présenté à la conférence annuelle de l'IGCS (International Gynecologic Cancer Society). *Long-term clinical and economic value of pembrolizumab + lenvatinib compared with chemotherapy in previously treated advanced endometrial cancer patients in Sweden: a cost-effectiveness analysis*.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	Critère d'information d'Akaike
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BIC	Critère d'information bayésien
CA	Chiffre d'affaires
CSP	Code de la Santé publique
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
ECOG	Échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evènement indésirable
EMA	European Medicines Agency = Agence européenne du médicament
ENC	Etude nationale des coûts
GHM	Groupe homogène de malade
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
HT	Hors taxe
ITT	Intention de traiter
J.O.	Journal officiel
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
MMR	Mismatch repair = réparation des mésappariements (statut dMMR= réparation des mésappariements déficiente, statut PMMR = réparation des mésappariements compétente)
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumés des caractéristiques du produit

RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TTC	Toutes taxes comprises

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

