



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

LENVIMA (lenvatinib)

En association au pembrolizumab,
dans le traitement des patientes
adultes atteintes d'un cancer de
l'endomètre avancé ou récidivant

Validé par la CEESP le 10 mai 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	7
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
4. Compléments sur l'étude d'efficience	33
4.1. Modélisation	33
4.1.1. Population simulée	33
4.1.2. Intégration des données cliniques dans le modèle	34
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	35
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	36
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	46
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	46
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	46
Table des annexes	59
Table des illustrations et des tableaux	64
Références bibliographiques	66
Abréviations et acronymes	67

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 EISAI SAS, soutient une demande d'inscription de LENVIMA (lenvatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et 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 suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, reçue quel que soit le stade, 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 26/11/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1 422 patientes par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 1703,22 € PPTTC et 1556,70 € HT, pour 10 mg en boîte de 30 gélules (J.O. n°0010 du 12/01/2021).

La CEESP évalue concomitamment KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 150 921 €/QALY versus chimiothérapies sur un horizon temporel de 15 ans et un RDCR de 169 780 €/QALY versus chimiothérapies sur un horizon temporel de 10 ans au prix de 1703,22 € TTC retenu dans la modélisation. La CEESP retient un horizon temporel de 10 ans en analyse de référence.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de LENVIMA (lenvatinib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins via l'augmentation de la prévalence des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre qui pourra néanmoins être contrebalancée par un espacement des venues des patientes à l'hôpital en raison du schéma possible d'administration toutes les 6 semaines du pembrolizumab. L'industriel revendique également un impact sur les pratiques professionnelles avec la prescription de cette nouvelle association afin de remplacer les chimiothérapies. Enfin il revendique un impact sur les conditions de prise en charge des malades dans la mesure où le lenvatinib est une thérapie par voie orale avec une prise quotidienne alors que jusqu'à présent les options thérapeutiques étaient presque toutes des formes IV administrées à l'hôpital toutes les 3 semaines ; de plus l'administration du pembrolizumab serait envisageable toutes les 6 semaines éventuellement en hôpital de jour.

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 l'hépatocarcinome, le cancer de l'endomètre, le mélanome, le cancer bronchique, le cancer de la tête et du cou, le cancer de la vessie, le carcinome de l'œsophage, le cancer gastrique et le cancer colorectal.

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

Dans le cadre de ce dossier, deux contributions d'associations 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 2e ligne de traitement dans la mesure où il n'existe pas de traitement standard validé de chimiothérapie en 2e 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 lenvatinib + pembrolizumab 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 trois réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sur l'horizon temporel de 10 ans retenu par la CEESP l'association pembrolizumab + lenvatinib est associée à un RDCR de 169 780 €/QALY en comparaison aux chimiothérapies, dans la prise en charge des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre 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, qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Le RDCR estimé est le produit d'un bénéfice de lenvatinib + pembrolizumab 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 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.

En outre, la comparaison limitée à deux chimiothérapies non représentatives de la pratique courante 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 à la pratique en vie réelle et limitent la portée des conclusions de la présente évaluation.

Enfin, le résultat est sensible aux prix des molécules, d'autant que le surcoût associé à lenvatinib + pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie provient principalement du coût d'acquisition des molécules.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

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

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que sous les hypothèses retenues par l'industriel, le RDCR de l'association est de 169 780 € par QALY gagné (137 693 €/AV gagnée) versus la chimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel sur un horizon temporel de 10 ans.

L'association lenvatinib + pembrolizumab est coût-efficace dans 77 % des simulations à partir d'un seuil d'acceptabilité de 200 000 €/QALY.

L'incertitude entourant le résultat est explorée en analyses de sensibilité et le résultat est sensible au maintien de l'effet traitement dans le temps.

1.1.5. Données complémentaires

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
L'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population attendue en pratique courante en France est limitée du fait de données externes peu représentatives de la population attendue. 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 coût de suivi est documenté à partir de l'avis de deux experts dont la méthode de recueil n'est pas décrite et discutée. Le manque d'information ne permet pas d'évaluer la transposabilité des coûts de suivi estimés à la pratique courante attendue.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
L'exploration de l'incertitude associée aux scores d'utilité est insuffisante (faible amplitude de la variation des scores d'utilité).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	LENVIMA (lenvatinib) 4 mg et 10mg par boîte de 30 gélules
Laboratoire	EISAI
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 26/11/2021 En association au pembrolizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un carcinome endométrial 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 et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.
Indication demandée au remboursement	Similaire à l'AMM.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III dans la prise en charge
Statut particulier	Sans objet
ATU ou RTU	Sans objet
Prix publié au J.O.	Lenvatinib : 1 703,22 € TTC pour 30 gélules Pembrolizumab : 2 647,04 € TTC pour 100 mL
Population cible	Population cible : 1 422 patientes par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne annuelle par patient : – Lenvatinib = 31 727 € TTC (sur la base du prix au J.O. avec une dose moyenne de 12,72mg par jour d'après l'essai 309, utilisation du conditionnement le plus approprié). – Pembrolizumab : 88 193 € TTC (sur la base du prix au J.O., avec une dose de 200mg toutes les 3 semaines, intensité de dose de 95,78%).
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ██████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
CA annuel	CA toutes indications confondues : ██████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : commercialisé Espagne non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; 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 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le lenvatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase.</p> <p>Il présente une activité inhibitrice sur de nombreux récepteurs impliqués dans la croissance et l'angiogénèse tumorale, dont les récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial), FGF (facteur de croissance des fibroblastes) et PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes).</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. <p>L'hormonothérapie peut également être utilisée chez les patientes ayant un carcinome de bas grade sans progression rapide.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de 2^e intention 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 4. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 : Hépatocarcinome		
LEAP 002 NCT03713593	Etude d'efficacité du lenvatinib + pembrolizumab versus le lenvatinib en 1ère Ligne de traitement d'un carcinome hépatocellulaire avancé	septembre 2022
LEAP 012 NCT04246177	Etude d'efficacité du pembrolizumab + TACE chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire incurable et non métastatique	31 décembre 2029
Indication 2 : Cancer de l'endomètre		
LEAP 001 NCT04865289	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib versus la chimiothérapie dans le carcinome de l'endomètre avancé	21 décembre 2023
Indication 3 : Mélanome		
LEAP 003 NCT03820986	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib versus pembrolizumab chez les patients atteints d'un mélanome avancé	6 avril 2024
LEAP 004 NCT03776136 Phase II	Cette étude évaluera l'innocuité et l'efficacité de la polythérapie au lenvatinib (E7080/MK-7902) et au pembrolizumab après environ 2 ans de traitement au pembrolizumab et environ 2 ans ou plus de traitement au lenvatinib chez les participants adultes atteints d'un mélanome non résecable ou avancé qui ont été exposés à des agents anti-PD-1/L1 approuvés pour un mélanome non résecable ou métastatique	26 décembre 2024
Indication 4 : Cancer bronchique		
LEAP 006 NCT03829319	Etude d'efficacité et de tolérance du pemetrexed + chimiothérapie à base de sel de platine + pembrolizumab avec ou sans lenvatinib chez les patients atteints d'un CBNPC en 1ère Ligne métastatique et non épidermoïde	21 août 2023
LEAP 008 NCT03976375	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib versus le docétaxel chez les patients atteints d'un CPNPC évolutif après une chimiothérapie par doublet de platine et une immunothérapie	21 août 2023
Indication 5 : Cancer tête et cou		
LEAP 010 NCT04199104	Etude comparative du pembrolizumab versus pembrolizumab + lenvatinib en 1ère Ligne de traitement chez les patients PD-L1 positifs atteints d'un carcinome de la tête et cou récurrent ou métastatique.	13 avril 2024
LEAP 009 NCT04428151	Etude d'efficacité du lenvatinib + pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie standard de soin et du lenvatinib seul chez les patients atteint d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou métastatique qui ont progressé après un traitement de chimiothérapie de platine et un inhibiteur PD-1 ou PD-L1	18 août 2024
Indication 6 : Cancer de la vessie		
LEAP 011 NCT03890180	Evaluer l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab + lenvatinib vs pembrolizumab en 1ère Ligne de traitement chez les patients atteints d'un carcinome urothélial avancé et non résecable non éligibles au traitement par cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 et non éligibles au traitement par chimiothérapie contenant du sel de platine	31 octobre 2023
Indication 7 : Carcinome de l'œsophage		

LEAP 014 NCT04949256	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib + chimiothérapie versus pembrolizumab + chimiothérapie dans le traitement de 1ère Ligne des patients atteints d'un carcinome œsophagien métastatique	2 décembre 2025
Indication 8 : Cancer gastrique		
LEAP 015 NCT04662710	Etude d'efficacité et de tolérance du pembrolizumab + lenvatinib + chimiothérapie versus la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un cancer gastro-oesophagien avancé et/ou métastatique	31 décembre 2024
Indication 9 : Cancer colorectal		
LEAP 017 NCT04776148	Etude du lenvatinib + pembrolizumab versus le traitement standard chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique	13 mars 2024

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Etablir la frontière d'efficience de l'association lenvatinib + pembrolizumab dans le traitement de 2 ^e ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre 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, et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.	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 comme le temps consacré aux soins par les aidants par exemple.	Aucune
Horizon temporel : 10 ans Une analyse complète considérant un horizon temporel de 15 ans a été conduite par le laboratoire (RDCR -11,1%). <i>Analyse de sensibilité</i> : 7 ans (RDCR +15,3 %)	Le laboratoire a déposé des analyses complètes sur des horizons temporels de 10 et 15 ans. Compte tenu de la durée médiane de suivi de l'essai dans les deux bras de traitement, du manque de données de long terme en conditions réelles d'utilisation et de l'incertitude associée à l'extrapolation sur un horizon temporel de 15 ans, le choix le plus conservateur a été retenu par la CEESP en analyse de référence. Les principaux résultats de l'analyse complémentaire sur un horizon temporel à 15 ans sont disponibles en complément (partie 4.2.2.4).	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -6,6%), 4,5% (RDCR +5,3%)	Conforme	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Population d'analyse : elle correspond à la population de l'essai, qui est aussi la population pour laquelle le remboursement est sollicité : les patientes adultes présentant un cancer de l'endomètre 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 et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.</p> <p>Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite en raison de l'absence de comparateur pertinent différent selon les sous-groupes (par statut MMR) suite au non-remboursement du dostarlimab et de la non-possibilité de conduire une comparaison indirecte robuste incluant ce comparateur.</p>	<p>Le choix de la population d'analyse est cohérent puisqu'il 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 au regard des résultats des analyses en sous-groupe de l'essai 309 (EISAI, Rapport clinique du 22/02/2021), stratifiées par statut MMR, et de l'absence de comparateurs différenciés entre les sous-groupes suite au SMR insuffisant obtenu par le dostarlimab.</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : lenvatinib + pembrolizumab</p> <p>Comparateurs : chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC) : doxorubicine (74% des patientes) et paclitaxel (26% des patientes) regroupés en un bras comparateur unique correspondant au bras comparateur de l'essai clinique.</p> <p>Ce choix est fondé sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le SMR insuffisant attribué par la Commission de la Transparence à la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) (Commission de la Transparence (HAS), 6 octobre 2021), seule spécialité disposant d'une AMM (conditionnelle) dans le cancer de l'endomètre avancé ayant progressé après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ; - Les recommandations françaises et européennes qui précisent qu'il n'existe aucun traitement standard dans l'indication ; - L'utilisation des traitements en France, rapportée via les données de l'étude de la société Kantar Health (Kantar Health, 2020), qui montrent que les traitements reposaient principalement sur les chimiothérapies (notamment doxorubicine liposomale, paclitaxel et carboplatine et gemcitabine) ; - Les données cliniques disponibles. <p><i>Analyse de sensibilité : impact sur les coûts seulement : prise en compte de proportions différentes entre les deux chimiothérapies : 50-50% avec règle d'arrêt de la doxorubicine après la semaine 30 (variation du RDCR <1%), 100% paclitaxel (RDCR -2,1%), 100% doxorubicine avec règle d'arrêt après la semaine 30 (variation du RDCR <1%)</i></p>	<p>Le choix est contraint par l'absence de traitement autorisé dans l'indication, la disponibilité des données pour envisager une comparaison indirecte et les recommandations européennes notamment celles du groupe ARCAGY-GINECO.</p> <p>Les recommandations françaises du groupe ARCAGY-GINECO et les recommandations européennes (ESMO-ESGO-ESTRO et ESGO-ESTRO-ESP) s'accordent sur l'absence de traitement standard dans cette indication et recommandent principalement la doxorubicine/ le paclitaxel, la doxorubicine liposomale et l'association carboplatine + paclitaxel.</p> <p>Dans l'étude de la société Kantar Health, menée à l'échelle européenne, en 2020, la doxorubicine liposomale et le carboplatine + paclitaxel étaient les traitements les plus utilisés en pratique réelle en seconde ligne de traitement du cancer de l'endomètre.</p> <p>L'étude Oncology dynamics (IQVIA, 2021), réalisée au 1^e trimestre de l'année 2021, incluant 90 patientes dont 77 (86%) étaient atteintes d'un cancer de stade avancé ou métastatique, montre qu'il n'existe pas de traitement standard en 2^e ligne et que la doxorubicine liposomale est la molécule la plus utilisée (30% seule, 19% en association au bevacizumab), malgré l'absence d'AMM dans l'indication. L'épirubicine et le letrozole étaient également utilisés en 2^e ligne (18% des patientes pour chaque produit).</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</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>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. Ce produit bénéficiait d'une ATU accordée en novembre 2020 ce qui pourrait expliquer les données de prescription de l'étude. Etant donné l'évaluation de la Commission de la Transparence, le dostarlimab n'a pas été retenu comme comparateur cliniquement pertinent pour l'association lenvatinib + pembrolizumab par l'industriel. Son exclusion est jugée acceptable au regard des éléments présentés.</p> <p>Le choix du laboratoire conduit à poser une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les chimiothérapies (doxorubicine et paclitaxel).</p> <p>La comparaison directe avec les comparateurs retenus de l'essai 309 est conforme même si cela conduit à limiter la portée des conclusions. En effet, le comparateur retenu dans la modélisation est peu représentatif de la pratique courante caractérisée par une hétérogénéité de la prise en charge selon les données d'études de marché présentées.</p>	

Modélisation

Population simulée : Population ITT de l'essai 309 (cf. Tableau 5 Caractéristiques de la population simulée dans les compléments)

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patientes de la population simulée dans le modèle (n=827) aux :

- caractéristiques de la population des patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé en France issues des bases de données françaises, toutes lignes de traitement confondues (étude sur les bases de données d'IQVIA Oncology Dynamics portant sur 77 patientes)
- caractéristiques des patientes incluses dans l'étude réalisée sur les données du *Public Health England's National Cancer Registration Analysis Service* (NCRAS) entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2018 (Knott et al., 2021). Il s'agit d'une étude de cohorte en vie réelle, rétrospective décrivant les caractéristiques démographiques et en lien avec la maladie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou en rechute recevant un traitement de 2^e ligne en Angleterre.

L'industriel a comparé la population de l'essai à l'échantillon de patientes françaises de l'essai 309. Cette comparaison ne permet pas de documenter la transposabilité des résultats à la population attendue en pratique courante en France.

La comparaison aux données françaises des patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé à partir de la base de données française (IQVIA, 2021), et aux caractéristiques des patientes incluses dans l'étude réalisée sur les données du *Public Health England's national Cancer Registration Analysis Service* (Knott et al., 2021) met en évidence que les patientes de l'essai 309 sont plus jeunes que la population attendue en pratique courante.

La population simulée présentait également en majorité un score ECOG 0 (environ 60%) tandis que les patientes françaises présentaient en majorité un score ECOG 1 (environ 57% des patientes françaises de l'étude 309 et 55% des patientes issues de la base de données IQVIA).

Ces différences peuvent affecter la transposabilité de la population étant donné que les patientes ayant un score ECOG 1 avaient de moins bons résultats en

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Le détail des caractéristiques est présenté dans le Tableau 6 Comparaison des caractéristiques des patientes de l'étude 309 par rapport à des données issues d'une base de données de patientes françaises dans les compléments.</p>	<p>termes de réduction du risque de décès (SG) par rapport aux patientes ayant un score ECOG 0.</p> <p>De plus, 19% des patientes de l'étude provenant des données d'IQVIA avaient un score ECOG >1 tandis que cela était un critère d'exclusion de l'essai clinique 309. Les données externes de transposabilité de la population simulée sont toutefois à prendre avec précaution en raison de la prise en compte de toutes les lignes de traitement confondues pour les données d'IQVIA (bien qu'il existe une grande similarité dans les données entre les deux études) et du nombre de données manquantes dans l'étude anglaise (49,8% selon le laboratoire).</p> <p>Ainsi, faute de données suffisamment précises, l'industriel n'a pas pu comparer la population de l'essai clinique à la population susceptible de recevoir le traitement en pratique courante en France.</p> <p>L'absence de patients avec un score ECOG supérieur à 1 dans l'essai clinique limite la portée de la conclusion (limite très commune dans les essais cliniques).</p>	<p>Mineure</p>
<p>Modèle : Modèle de survie partitionnée à trois états de santé distincts, collectivement exhaustifs et mutuellement exclusifs</p> <p>Etats du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP), telle qu'observée dans l'essai, - Survie post-progression (SPP), 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 en 2^e ligne de traitement dans le 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>La proportion de patientes dans les états de santé SSP, SPP et décès à chaque cycle du modèle a été définie par les courbes de SG et de SSP issues de l'étude 309. A chaque cycle, la proportion de patientes qui transitent de l'état « SSP » à l'état « SPP » est calculée comme le différentiel entre la proportion de patientes vivantes (d'après la courbe de SG) et la proportion de patientes restantes dans l'état sans progression (courbe de SSP).</p> <p>Le modèle de survie partitionnée (aire sous la courbe) 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>	<p>Aucune</p>

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

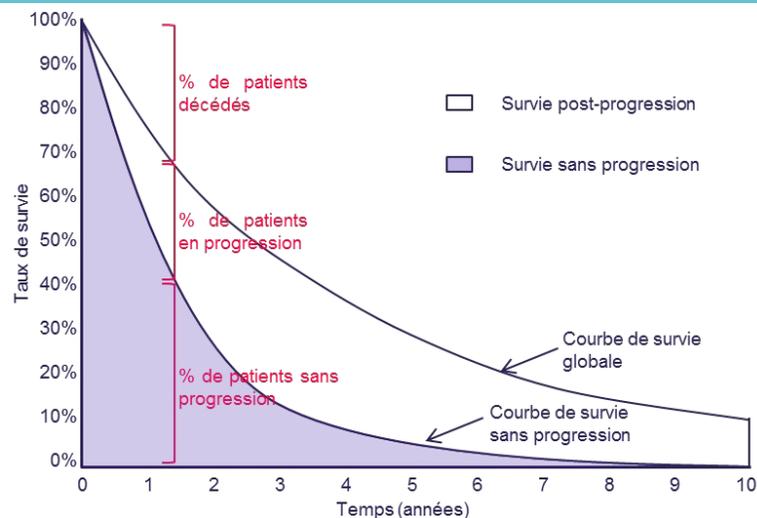


Schéma du modèle à trois états de santé utilisé dans l'évaluation économique

Source : dossier industriel

Événements intercurrents

Effets indésirables (EI) : le modèle tient compte des EI liés aux traitements tous grades confondus observés à une fréquence supérieure à 10% et a exclu les EI rapportés en grade 1-2 lorsque ceux-ci ne présentaient pas d'EI de grade 3-4 associés.

Arrêts de traitement : les arrêts de traitement sont simulés en appliquant la durée de traitement observée dans l'essai et extrapolée au-delà (cf. estimation des courbes de survie, durée de traitement). D'après les données de l'étude 309, 69,5% des patientes traitées par l'association lenvatinib + pembrolizumab et 73,5% des patientes du bras TPC ont arrêté le traitement au cours du suivi (cf. Tableau 7. Arrêts de traitement observés dans l'essai 309, en complément).

Traitement post-progression : les traitements post-progression sont pris en compte dans les résultats d'efficacité selon les modalités observées dans l'essai clinique. Les coûts correspondant aux traitements observés dans l'essai 309 sont valorisés (cf. partie coûts).

Analyse critique SEM

La méthode de sélection des EI est clairement présentée et l'incertitude associée au choix méthodologique est correctement explorée.

La méthode d'intégration des arrêts de traitement est cohérente avec les données cliniques observées dans l'essai et les caractéristiques de chaque produit.

L'approche retenue pour prendre en compte les traitements post-progression maintient une homogénéité entre l'efficacité et les coûts jusqu'au début de l'extrapolation (même périmètre pris en compte pour les deux dimensions). Au-delà de la période observée dans l'essai clinique, l'efficacité est extrapolée sans extrapolation correspondante des coûts. Cependant, le recul sur les données

Réserve

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	directement observées dans l'essai clinique limite l'incertitude associée à ce choix.	
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 10 ans</p> <p>Cycles : 7 jours, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données de SSP, de SG et de durée de traitement, relatives à chaque traitement ont été extrapolées individuellement sur la base des données issues des courbes de Kaplan-Meier et selon la fonction paramétrique la plus pertinente retenue via la méthode de Latimer (Latimer NR, 2013) et le guide du NICE (NICE, 2013). - L'effet traitement est extrapolé sur la base des données de l'essai clinique. <ul style="list-style-type: none"> • Justification : l'absence de diminution de l'effet traitement au cours de la modélisation en analyse de référence est justifiée par l'industriel en raison du mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunologiques (ICI). Certaines patientes qui arrêtent leur traitement à base d'ICI pourraient présenter une période de rémission plus ou moins longue voire un contrôle durable de leur maladie, sans avoir besoin de traitement ultérieur. - Les scores d'utilité sont liés aux états de santé et une hypothèse de stabilité de la qualité de vie moyenne estimée pour chaque état de santé est retenue. - Les coûts de traitement sont appliqués selon la durée de traitement et sont constants au cours du temps, comme les coûts de suivi. <p><i>Analyse de sensibilité : perte totale d'effet traitement à partir de 24 mois (RDCR +47,2%), perte totale d'effet traitement à partir de 100 mois (RDCR <1%), perte d'effet traitement graduelle à partir de 24 mois jusqu'à la fin de l'HT (RDCR +7,4%), perte d'effet traitement graduelle à partir de 100 mois jusqu'à la fin de l'HT (RDCR <1%)</i></p>	<p>La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu.</p> <p>Pour rappel, une analyse complémentaire à 15 ans a été réalisée par l'industriel, mais n'a pas été retenue par la CEESP compte tenu des données disponibles et de l'incertitude associée à une extrapolation sur un horizon temporel de 15 ans. Des résultats à 15 ans sont présentés en complément (partie 4.2.2.4.).</p> <p>La durée des cycles est adaptée au rythme d'administration des traitements. Compte-tenu de la durée des cycles, la correction de demi-cycle est superflue, mais non susceptible de biaiser l'évaluation.</p> <p>Des hypothèses sur l'effet traitement à la fin de la période de traitement par pembrolizumab (= 24 mois) et à partir de 100 mois (environ 8,4 ans) ont été testées en analyse de sensibilité (perte totale ou progressive jusqu'à la fin de l'horizon temporel). Seule l'hypothèse de perte d'effet traitement totale à compter de 24 mois influence le RDCR de façon importante (+47,2%). Le choix méthodologique relatif à l'effet traitement et l'exploration de l'incertitude associée sont acceptables.</p> <p>L'hypothèse des scores d'utilité par état de santé et des coûts constants dans le temps est acceptable.</p>	Aucune
Méthodes d'estimation des courbes de survie		Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Sources de données : données individuelles des patientes issues du gel au 26 octobre 2020 de l'essai 309 qui est un essai de phase III de supériorité, multicentrique, randomisé en ouvert et en groupes parallèles ayant inclus 827 patientes randomisées dont 794 ayant reçu au moins une dose de traitement et comparant l'efficacité et la tolérance de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC), la doxorubicine ou le paclitaxel. Les données utilisées dans le modèle reposent uniquement sur la population de l'étude clinique.</p> <ul style="list-style-type: none"> – SG (co-critère principal) en population ITT totale : réduction statistiquement significative du risque de décès de 38% en faveur de lenvatinib + pembrolizumab (HR = 0,62 (IC95% [0,51 ; 0,75], p< 0,0001)) ; – SSP (co-critère principal) en population ITT totale : réduction significative du risque de progression ou de décès de 44% en faveur de lenvatinib + pembrolizumab (HR = 0,56 (IC 95% [0,47 ; 0,66], p< 0,0001)). <p>Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique</p> <p>SSP et SG</p> <p>L'inspection visuelle des courbes de log-risques cumulés montre que l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas respectée pour la SG et la SSP ce qui a conduit à des extrapolations indépendantes des courbes de Kaplan Meier pour l'analyse de référence au-delà du suivi de l'essai.</p> <p>L'inspection visuelle des courbes de risques instantanés montre une tendance similaire dans les deux bras de croissance puis de décroissance des risques notamment pour la SSP.</p> <p>Au regard des critères AIC et BIC :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le modèle paramétrique gamma généralisé a été retenu pour extrapoler les données de SSP des deux bras de traitement ; – le modèle paramétrique log-logistique a été retenu pour extrapoler les données de SG. <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Extrapolation de la SSP :</i> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Fonction log-normale (RDCR <1%) ;</i> – <i>Fonction log-logistique (RDCR -1,4%) ;</i> – <i>Fonction log-logistique pour l'association lenvatinib + pembrolizumab et fonction gamma généralisée pour le bras TPC (RDCR -1,1%) ;</i> 	<p>La source de donnée mobilisée est adaptée à l'objectif de l'évaluation.</p> <p>Le choix de retenir les données de la population ITT conduit à simuler et donc à évaluer de fait les séquences de traitement, y compris les traitements ultérieurs au traitement évalué. Néanmoins, ce choix n'est pas susceptible de favoriser le produit évalué dans la mesure où il est attendu une meilleure efficacité de la 2^e ligne de traitement pour les patientes qui ont reçu le comparateur (TPC) en 1^{re} ligne.</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>Afin de ne pas intégrer d'hétérogénéité purement statistique dans les effets traitement, l'industriel a retenu en analyse de référence un même modèle d'extrapolation pour les deux bras de traitements, pour la SSP d'une part et pour la SG d'autre part. En effet, plusieurs modèles présentaient un ajustement acceptable pour chaque bras de traitement et chaque paramètre, permettant la sélection de modèles communs pour les deux bras de traitement pour un critère donné.</p> <p>Les analyses portant sur des extrapolations fondées sur les deuxièmes meilleurs choix de fonctions paramétriques ainsi qu'une analyse sur un modèle en deux morceaux pour la SSP sont présentées. La CEESP recommande de retenir une même fonction d'extrapolation pour les deux bras de traitement pour un critère de jugement donné. Dès lors, les analyses qui intègrent des fonctions</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Modèle par morceau : fonction gamma généralisée à partir de la semaine 12 (RDCR +7,1 %) ;</i> - <i>Extrapolation de la SG :</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Fonction log-normale (RDCR -12%) ;</i> - <i>Fonction log-normale pour l'association lenvatinib + pembrolizumab et fonction log-logistique pour le bras TPC (RDCR -13%).</i> <p>Durée de traitement</p> <p>Conformément aux RCP des traitements comparés, les patientes sont traitées jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée maximale de traitement pour pembrolizumab = 35 cycles (24 mois) - Dose maximale doxorubicine : 550mg/m² soit un maximum de 10 cycles (arrêt après la semaine 30 car administration toute les 3 semaines) - Les durées de traitement observées dans l'essai 309 et extrapolées au-delà de la durée de l'essai ont été intégrées dans le modèle, en retenant des extrapolations indépendantes pour chaque molécule de l'association lenvatinib+pembrolizumab et pour le bras TPC. L'extrapolation est censurée à 24 mois pour pembrolizumab et les patientes du bras TPC toujours sous traitement après la semaine 30 étaient considérées traitées par du paclitaxel au-delà de 30 semaines. <p>Au regard des critères AIC/BIC et de l'inspection visuelle, l'industriel a estimé que les meilleurs modèles pour l'extrapolation des données de durée de traitement sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un modèle de Gompertz pour le lenvatinib, - Un modèle Weibull pour le pembrolizumab (avec une durée maximum de traitement de 24 mois), - Un modèle gamma généralisé pour le bras TPC (avec un maximum de 10 cycles de traitement pour la doxorubicine). <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>2^e meilleur modèle : lenvatinib : modèle individuel log-logistique, pembrolizumab ; modèle individuel gamma généralisé et TPC : modèle individuel Weibull (RDCR <1%)</i> 	<p>d'extrapolation différentes pour chaque bras doivent être interprétées avec précaution. L'analyse de sensibilité sur le modèle en morceaux montre que le choix de retenir un modèle en un morceau peut ne pas être le choix le plus conservateur pour modéliser la SSP de l'étude. Toutefois la variation du RDCR reste maîtrisée et l'incertitude est explorée via cette analyse de sensibilité.</p> <p>Une analyse de sensibilité simulant un modèle en deux morceaux pour la SG aurait été appréciée afin de mettre en avant l'incertitude liée au choix du modèle en 1 morceau pour la modélisation de la survie globale. Toutefois, les analyses de sensibilité permettent une exploration correcte de l'incertitude entourant l'extrapolation.</p> <p>Les durées de traitement sont modélisées à partir des données d'exposition au traitement de l'étude 309 et des RCP de chaque produit.</p> <p>Le choix d'extrapoler les durées de traitement en retenant des fonctions différentes est acceptable compte tenu des schémas d'actions différents des molécules et de l'impact sur les coûts uniquement.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– pour les extrapolations de durée de traitement : utilisation des courbes de SSP avec règle d'arrêt du pembrolizumab à 24 mois (RDCR +1,9%)</p>		
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables : la sélection des EI liés au traitement conduit à modéliser 29 EI (3 sont exclus car identifiés à un grade 1-2 seulement), soit 63% des EI de grades 1-2 et 65% des EI de grade 3-4 observés dans le bras lenvatinib + pembrolizumab et 65% des EI de grade 1-2 et 83% des EI de grade 3-4 observés dans le bras comparateur.</p> <p>Tous grades confondus : 63% des EI observés pour le bras lenvatinib+ pembrolizumab et 69% pour le bras TPC sont pris en compte dans la modélisation.</p> <p>L'occurrence des EI du modèle a été calculée en divisant le nombre de survenue de chaque EI par le nombre total de patientes afin de prendre en compte la récurrence.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : inclusion seulement des grades 3-4 (RDCR -3,9%), Coût au 1^{er} cycle (RDCR -2,0%), exclusion totale des EI (RDCR -5,6%)</i></p>	<p>Le seuil de sélection à 10% des EI tous grades confondus conduit à identifier davantage d'EI de grades 3-4 que la sélection au seuil de 2% des seuls EI de grades 3-4 pour le bras lenvatinib+pembrolizumab et que la sélection au seuil de 5% des seuls EI de grade 3-4 pour le bras TPC.</p> <p>La diminution du seuil de sélection des EI à 7% aurait permis de modéliser 10 EI supplémentaires ce qui aurait permis de prendre en compte 72% des EI observés dans l'étude dont 77% des EI de grade 3-4.</p> <p>La probabilité d'occurrence des évènements indésirables prise en compte est acceptable.</p>	Aucune
Validation		
<p>Validation technique : des tests ont été réalisés sur le modèle sous format Excel (tests fonctionnels, tests d'entrée de donnée, tests des valeurs extrêmes, tests à zéro et tests de scénario).</p> <p>Validation interne : La validité interne du modèle a été étudiée en comparant les données d'entrée aux sorties du modèle à différents temps. Les données de l'essai 309 suggèrent que le choix des fonctions d'extrapolation est acceptable pour simuler la SG et qu'il est un choix conservateur pour la SSP (pourcentages de patientes sans progression sont de 21,4% à 18 mois et de 14,8% à 2 ans dans le modèle pour le bras lenvatinib + pembrolizumab alors qu'ils sont de 25% et 20,9% dans les données de l'essai aux mêmes périodes).</p> <p>Validation externe : une comparaison des données modélisées a été réalisée avec les données du <i>Public Health England's Cancer Registration</i> pour le bras TPC et les données de la phase II de l'étude 309 (étude 111, n=54, (Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, & Cohn AL, 2019)) afin d'avoir des données sur l'indication concernée pour le bras lenvatinib + pembrolizumab. La comparaison des données pour le bras TPC montre que les données de l'essai sont comprises dans l'intervalle de confiance des données de la cohorte anglaise jusqu'à environ 4 ans. Concernant le bras lenvatinib</p>	<p>Les évènements documentant la validité interne (comparaison des données de l'essai et des données du modèle) du modèle sont acceptables.</p> <p>Les données de validité interne mettent en évidence le bon ajustement des données du modèle retenu jusqu'à 2 ans, avec toutefois une légère sous-estimation de la SG dans le bras pembrolizumab + lenvatinib à partir de 18 mois (médiane de survie globale de 17,5 mois versus 18,3 mois dans l'essai). Cela se retrouve dans une moindre mesure pour la SG du bras TPC à 24 mois avec toutefois une tendance au surestimer la SG du bras TPC à 18 mois par rapport aux données de l'essai.</p> <p>Les données de validité interne montrent également que le modèle surestime la SSP à 6 et 12 mois pour le bras lenvatinib + pembrolizumab alors qu'il sous-estime nettement la SSP à 18 et 24 mois (plus de 6 points d'écart à 24 mois en faveur de l'essai). La médiane de survie sans progression est de 7,2 mois, identique entre l'essai et le modèle. Le choix de modèle apparaît donc conservateur pour le bras lenvatinib + pembrolizumab.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>+ pembrolizumab les données de SG et de SSP modélisées sont comparables à celle de l'essai de phase II avec une sous-estimation des données de SSP à 18 et 24 mois dans le modèle par rapport aux données de phase II.</p>	<p>Concernant la validité externe, aucune donnée n'est disponible au-delà de 5 ans pour permettre de valider la modélisation des deux bras de traitement. La quantité d'effet relatif du traitement modélisée sur l'horizon temporel de 10 ans n'est donc pas vérifiée. Concernant le bras TPC, les données anglaises mettent en évidence une sous-estimation de la survie globale et de la survie sans progression des patientes à partir de 2 ans. Pour le bras lenvatinib + pembrolizumab, les données de l'étude de phase II montrent que la fonction log-logistique semble présenter un bon ajustement de la SG avec toutefois une sous-estimation de la survie globale à 12 mois par rapport aux données de l'étude de phase II. Ces données montrent que la fonction gamma généralisée est un choix très conservateur pour la modélisation de la SSP car elle sous-estime fortement les résultats du bras lenvatinib + pembrolizumab à partir de 18 mois.</p> <p>Le laboratoire n'a pas fourni de données comparatives, autres que les courbes de survie globales, au-delà de 24 mois malgré la disponibilité des données à 5 ans pour les deux bras de traitement dans l'étude 111 (phase 2).</p>	

Estimation de l'utilité

<p>Sources de données : données estimées à partir du questionnaire EQ-5D-5L administré aux patientes incluses dans l'essai 309 (questionnaire administré le 1^{er} jour du cycle 1 avant la 1^{re} administration, puis au 1^{er} jour de chaque cycle de traitement et 4 administrations prévues espacées d'une semaine chacun lors de l'arrêt de traitement, cf. Tableau 8. Questionnaires et taux de complétion de l'étude 309, en complément). Les données recueillies ont été valorisées à partir de la matrice française de pondération pour estimer les valeurs moyennes d'utilité de l'essai.</p> <p>Application de scores de désutilité sur les EI : oui</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <p>Les scores d'utilité attribués aux états de santé « SSP et « SPP » et les décrets de utilité attribués aux EI sont issus de l'étude 309.</p> <p>Les scores d'utilité ont été estimés par un modèle mixte à mesures répétées (MMMR). Les états de santé des patientes (SSP et SPP) ont été inclus dans ce modèle comme variables indépendantes et l'effet patiente a été inclus en tant qu'effet aléatoire. Après plusieurs simulations de modèles, les variables retenues dans le modèle mixte à mesures répétées en analyse de référence étaient : la progression et l'occurrence d'EI.</p>	<p>L'approche du modèle mixte à mesures répétées permet de prendre en compte la répétition des mesures, dont une corrélation intra-individuelle et la dépendance des réponses successives des individus au cours du temps. Cette approche ainsi que les données d'utilité provenant directement de l'essai sont acceptables pour l'évaluation des scores d'utilités.</p> <p>Toutefois, l'industriel ne justifie le choix de retenir certaines variables plutôt que d'autres. De même, il ne justifie pas de retenir ce modèle spécifique plutôt que d'autres modèles également testés (8 au total) et qui auraient pu permettre de déterminer des scores d'utilités et le décrement d'utilité associé aux événements</p>	<p>Mineure</p>
---	--	----------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
<p>Les variables de traitement actif, traitement actif + progression, délais avec décès et d'utilité à l'inclusion n'ont pas été retenues en analyse de référence.</p> <p>Les scores d'utilités associés à chaque état du modèle sont considérés comme constants dans le temps.</p> <table border="1" data-bbox="147 355 981 770"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Données issues du MMMR</th> <th>Valeur d'utilité utilisée dans la modélisation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie sans progression</td> <td>Constante = 0,863</td> <td>0,863</td> </tr> <tr> <td>Survie post-progression</td> <td>Coefficient lié à la progression : -0,047</td> <td>0,816</td> </tr> <tr> <td>Evènements indésirables</td> <td>Coefficient lié à la survenue d'un EI : -0,022</td> <td>0,841</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les désutilités du modèle sont issues de l'étude 309 estimées chez les patients ayant eu un EI et intégrées en utilisant le décrement issu du modèle MMMR (-0,022) ajusté sur la durée moyenne de chaque EI observée en jour dans l'essai 309 puis appliqué par rapport aux taux par cycle d'apparition des EI dans le modèle (= occurrence de l'EI). Il est ainsi fait l'hypothèse que tous les EI sont associés au même décrement d'utilité, et une durée moyenne de résolution des EI a été estimée.</p> <p>La durée moyenne de résolution des EI a été estimée, d'après le nombre d'EI modélisés et la durée de résolution de chaque EI. La durée moyenne de résolution des EI modélisés tous grades confondus est estimée à 64,50 jours pour l'association lenvatinib + pembrolizumab et de 55,93 jours pour le bras TPC. En pondérant la désutilité moyenne du modèle MMMR par la durée de résolution par bras et par les probabilités d'occurrence, les pertes de QALY associées à ces EI sont estimées à -0,0415 pour l'association lenvatinib + pembrolizumab et à -0,0119 pour le traitement par chimiothérapies.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : utilisation du modèle MMMR intégrant la variable « temps jusqu'au décès » (RDCR -3,68%), inclusion de l'ajustement sur l'âge des patientes (variation du RDCR <1%), données de désutilités issues de la littérature pour chaque EI (RDCR + 6,9%), exclusion des EI (RDCR +7,9%)</i></p>	Etat de santé	Données issues du MMMR	Valeur d'utilité utilisée dans la modélisation	Survie sans progression	Constante = 0,863	0,863	Survie post-progression	Coefficient lié à la progression : -0,047	0,816	Evènements indésirables	Coefficient lié à la survenue d'un EI : -0,022	0,841	<p>indésirables. Des analyses de sensibilité portant sur les autres modèles mixtes à mesures répétées auraient été souhaitables afin de quantifier l'incertitude liée au choix de retenir ces variables et ce modèle pour estimer les scores d'utilité du modèle. Le laboratoire a tout de même testé un autre MMMR en analyse de sensibilité, et le choix retenu en analyse de référence apparaît plus conservateur que ce modèle.</p> <p>Enfin, l'analyse de sensibilité portant sur les données de la littérature est peu informative compte-tenu du recours à un très grand nombre d'hypothèses sur les désutilités moyennes estimées en lien avec le manque de données dans les deux publications retenues.</p> <p>Le choix de ne retenir qu'un décrement d'utilité unique pour les EI est acceptable compte-tenu du nombre important d'EI observés et modélisés et du nombre de questionnaires collectés.</p>	
Etat de santé	Données issues du MMMR	Valeur d'utilité utilisée dans la modélisation												
Survie sans progression	Constante = 0,863	0,863												
Survie post-progression	Coefficient lié à la progression : -0,047	0,816												
Evènements indésirables	Coefficient lié à la survenue d'un EI : -0,022	0,841												

Estimation des coûts

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Coûts d'acquisition : prix exprimés en PPTTC à partir de la Base des médicaments et informations forfaitaires + honoraires de dispensation spécifiques pour les traitements en officine (cf. Tableau 9. Prix PPTTC des traitements et prix incluant l'honoraire de dispensation en complément)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lenvatinib : 2x10mg par jour, avec une hypothèse de perte de reliquats totale (cf. Tableau 10. Intensité de dose de lenvatinib utilisée en analyse de sensibilité en complément) ; – Pembrolizumab : 200mg toutes les 3 semaines sans ajustement de doses possibles mais interruptions temporaires autorisées en cas d'EI donc intensité de la dose considérée dans le modèle = 95,78% (cf. Tableau 11. Coût par prescription pour le pembrolizumab en complément) ; – Bras TPC : ces produits ne sont pas inscrits sur la liste en sus, donc leur coût d'acquisition est considéré comme nul car inclus dans le coût de production de l'hospitalisation relative à l'administration. <p>Coût d'administration des traitements : comptabilisé pour les molécules administrées par voie IV, à travers le GHM « chimiothérapie pour tumeurs, en séances », valorisé à partir des données de l'Etude nationale des coûts 2018 (ENC) indexés en €2020 et pondéré par la répartition des établissements publics/privés issue de l'outil Scan Santé en 2020. Le coût d'administration est pondéré par l'intensité de dose (cf. Tableau 12. Valorisation des coûts d'administration des molécules administrées en IV en complément). Les règles d'arrêt de traitement relatives au pembrolizumab et à la doxorubicine ont été intégrées au calcul des coûts d'administration.</p> <p>Bras TPC : 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>Coût du suivi de la pathologie : une consultation chez l'oncologue toutes les 3 semaines, quel que soit le statut de sa progression, a été comptabilisée, selon les avis des expertes cliniciennes sollicitées par le laboratoire. L'intégralité des examens et actes liés au suivi ont été considéré comme réalisés pendant l'administration des traitements. Le laboratoire n'a considéré aucun coût supplémentaire lié aux examens et actes de biologie du fait du tarif à l'activité, ces visites pouvant avoir lieu en même temps que l'administration des traitements à l'hôpital.</p> <p>Ainsi, jusqu'à 24 mois, le coût de suivi lié à la pathologie a été estimé par le coût moyen unitaire d'une consultation d'oncologue toutes les 3 semaines. Ce dernier a été estimé</p>	<p>La présentation des catégories de coûts et leur valorisation est claire et acceptable.</p> <p>L'hypothèse de perte de reliquat totale pour le lenvatinib est acceptable compte tenu de sa présentation et la potentielle non-optimisation des boîtes. L'incertitude liée à ce choix est explorée en analyse de sensibilité.</p> <p>La prise en compte des interruptions temporaires en cas d'EI est pertinente. Une analyse de sensibilité teste une intensité de 100% pour tous les traitements.</p> <p>La justification des coûts de suivi de la pathologie repose sur la pratique courante de deux expertes dont l'avis a été recueilli lors des comités scientifiques mis en place par le laboratoire. Le laboratoire n'a pas fourni de recueil et de synthèse des avis d'experts tels que prévus par l'annexe 13 du guide méthodologique sur les choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS de juillet 2020, permettant de justifier le recours à des avis d'experts et de décrire la méthode de collecte et d'analyse des avis d'experts. Le suivi au-delà de 24 mois repose sur la fréquence des examens observée dans l'essai clinique. Le</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>à partir du coût total des consultations sur l'année 2018 (Open DAMIR) divisé par le nombre total de consultations puis actualisé en €2020. Un coût de transport aller-retour était également pris en compte (cf. Tableau 13. Coût unitaire d'une consultation chez l'oncologue en complément).</p> <p>En raison de la règle d'arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement et le lenvatinib étant dispensé en ville, l'analyse de référence intègre la consommation de ressources liée au suivi de la pathologie à partir de 24 mois : consultation oncologue toutes les 3 semaines, IRM de l'abdomen et du petit bassin et angioscanner thoracique et de l'abdomen et/ou du pelvis toutes les 8 semaines conformément à ce qui a été réalisé dans l'essai (cf. Tableau 14. Coûts unitaires des examens d'imagerie, en complément), examens de biologie toutes les 3 semaines en pré-progression et toutes les semaines en post-progression (source du coût des actes de biologie : Table Nationale de Biologie, cf. Tableau 15 en complément).</p> <p>Les coûts liés à la consultation chez l'oncologue et aux examens d'imagerie intègrent un coût de transport aller-retour et proviennent de la CCAM en ce qui concerne les examens d'imagerie.</p> <p>Coûts des traitements post-progression : les traitements administrés aux patients après progression dans l'essai 309 sont valorisés dans le modèle en pondérant le coût journalier par les durées de traitement post-progression observées dans l'étude 309 et exprimées en jour. La même méthode de valorisation que pour les coûts pré-progression a été retenue. Pour les bithérapies, un seul coût d'hospitalisation était comptabilisé lorsque les deux molécules étaient administrées lors de chimiothérapie en séance (cf. Tableau 16. Coût journalier des traitements post-progression en complément). Le coût total de traitement post-progression a été appliqué dans le modèle en une fois pour les patientes avec progression et traitées par une ligne ultérieure de traitement d'après les données de l'étude 309 (en l'absence de recommandations cliniques précises sur un traitement de 3^e ligne la distribution a pris en compte les traitements reçus par au moins 5% des patientes en pratique courante d'après les avis des 2 expertes, ces traitements suivent les recommandations ESMO relatives à la prise en charge du cancer de l'endomètre récurrent ou avancé). La différence (coût plus élevé pour le bras traitement, cf. Tableau 17. Coût total des traitements post-progression, en complément) s'explique par la proportion plus importante de patientes recevant un traitement ultérieur dans le bras TPC (35% pour l'association versus 62% pour le bras TPC) et par les patientes ayant reçu l'association lenvatinib + pembrolizumab en traitement ultérieur.</p>	<p>laboratoire ne discute pas de la transposabilité des pratiques au cours de l'essai à la pratique courante.</p> <p>De plus, le laboratoire n'a pas justifié l'absence de suivi spécifique à chaque traitement alors que les RCP des produits préconisent des modalités de suivi spécifiques.</p>	<p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Coût de prise en charge des événements indésirables : les EI de grade 1-2 et de grade 3-4 sont pris en compte dans le modèle. Les EI de grades 3-4 sont valorisés par les coûts des hospitalisations liées à leur prise en charge, auxquels est ajouté un coût de transport. La valorisation des EI de grades 3-4 repose sur les coûts associés au GHM concerné issus de l'ENC 2018 indexés en €2020 et pondérés par la répartition ScanSanté public/privé. Pour les EI de grades 1-2, la publication de Mickisch et al. (Mickisch G, et al., 2010) a été retenue avec des coûts indexés en €2020, et pour les EI non présentés dans cette publication un coût moyen a été retenu (cf. Tableau 18. Coûts individuels des EI sélectionnés en complément).</p> <p>Le coût par cycle est estimé en prenant en compte le taux d'apparition par cycle, issu du nombre d'EI rapporté à la durée d'exposition (cf. Tableau 19. Occurrence par cycle des EI du modèle en complément).</p> <p>Coût du transport sanitaire : l'industriel a inclus des coûts de transports aller/retour domicile-hôpital pour chaque consultation chez l'oncologue et lors de chaque hospitalisation (administration des chimiothérapies par voie IV ou en cas d'EI de grades 3-4). Les coûts de transport sont issus du rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale de juin 2016 basé sur des données de la base SNIIRAM de 2015 (Commission des comptes de la Sécurité Sociale, 2016) (cf. Tableau 20. Coûts de transport en complément).</p> <p>Coût des soins de fin de vie : l'industriel a tenu compte de la répartition des lieux de décès du rapport IGAS (IGAS, 2018) sur l'évaluation de la loi sur la fin de vie de 2017 et a posé plusieurs hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les décès survenant en maison de retraite ou au domicile ou « autres » sont valorisés par une consultation de médecin généraliste afin d'établir le certificat de décès, sans coût de transport associé ; – Les décès survenant à l'hôpital dans un service de MCO sont valorisés par les coûts ENC du GHM correspondant pondérés par la répartition public/privé ; – Les décès survenant en hôpital dans un service de SSR sont valorisés par les coûts ENC relatif aux Groupes Médico-Economiques correspondant pondérés de la répartition public/privé ; – Les décès survenant en hôpital dans un service de HAD sont valorisés par le coût ENC relatif au mode de prise en charge principale pour soins palliatifs. – Pour chaque décès survenant en milieu hospitalier, l'industriel a inclus un transport aller (cf. Tableau 21. Coût des traitements de fin de vie en complément). 		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Traitements post-progression : exclus (RDCR +7,9%), proportion de patients avec traitement post-progression similaire entre les deux bras soit 48,6% pour le 1^{er} traitement post-progression et 29,3% pour le suivant (RDCR +1,8%), non prise en compte de lenvatinib + pembrolizumab en traitement ultérieur de 2^e et 3^e ligne (RDCR +7,1%), gemcitabine uniquement (RDCR +7%) ;</i> - <i>Valorisation du lenvatinib : posologie observée dans l'essai et pris en compte du conditionnement le plus pertinent (RDCR -8,3%), perte de reliquat nulle (RDCR -1,4%) ;</i> - <i>Posologie du pembrolizumab : 400mg toutes les 6 semaines (RDCR <1%), 50% des patientes avec 200mg toutes les 3 semaines et 50% des patientes avec 400mg toutes les 6 semaines (RDCR <1%) ;</i> - <i>Intensité de dose : 100% pour tous les traitements (IV) (RDCR +2,7%) ;</i> - <i>Patientes débutant le traitement : 100% pour tous les traitements (RDCR <1%)</i> <p>Des tableaux de synthèse récapitulant les coûts par cycle du modèle ainsi que les hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts sont présentés en complément (cf. Tableau 22 Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle et Tableau 23).</p>		

Analyse de l'incertitude

Choix structurants et choix de modélisation : horizon temporel et taux d'actualisation, fonctions d'extrapolation de la survie globale et de la survie sans progression pour chaque bras de traitement, fonction d'extrapolation de la durée de traitement, modèle d'estimation des scores d'utilité, prise en compte des traitements post-progression, prise en compte des EI, répartition des chimiothérapies dans le bras TPC, âge des patientes, posologie du lenvatinib et du pembrolizumab, intensité de la dose, initiation du traitement, prix des molécules (cf. Tableau 25. Analyse de sensibilité sur les choix structurants et sur les choix de modélisation en complément).

Analyse déterministe sur les paramètres : variation des bornes des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles ou estimables et variation de + ou - 20% de la valeur moyenne lorsque ces valeurs n'étaient pas disponibles. Variables testées (cf. Tableau 26. Données d'entrée des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres en complément) :

- caractéristiques des patientes (âge) ;

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).

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – paramètres d'efficacité (SG, SSP et TTD) ; – coût d'administration ; – incidence des EI ; – coûts des EI ; – données d'utilité ; – désutilité liée au EI ; – coûts de la consultation chez l'oncologue ; – incidence des traitements post-progression ; – coûts des traitements post-progression ; – coûts de fin de vie. <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Age : distribution normale – Poids : distribution normale – Surface corporelle : distribution normale – Incidence des EI : distribution gamma – Utilité avant progression : distribution normale – Désutilité post-progression : distribution normale multivariée – Paramètres de coûts : distribution gamma – Part des chimiothérapies en traitement ultérieur et part des patientes sans traitement ultérieur : distribution bêta – SG : distribution normale multivariée – SSP : distribution normale multivariée – Durée de traitement : distribution normale multivariée 		

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	AVG	QALYs	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TPC	30 917 €	1,44	1,19	-	-
Lenvatinib + pembrolizumab	151 648 €	2,32	1,90	137 693 € /AVG	169 780€/QALY

Résultats de santé désagrégés

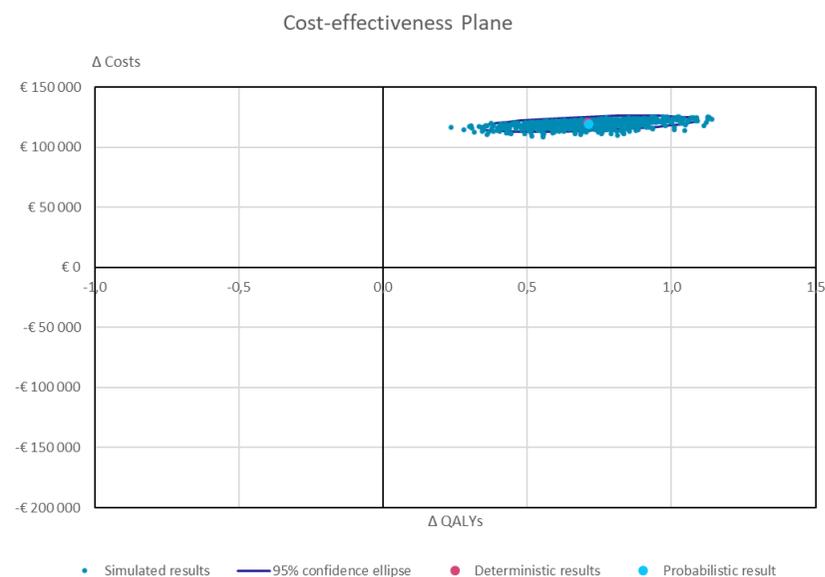
Stratégie	Année de vie			QALYs			
	SSP	SPP	Total	SSP	SPP	EI	Total
TPC	0,55	0,89	1,44	0,47	0,73	-0,01	1,19
Lenvatinib + pembrolizumab	1,07	1,24	2,32	0,93	1,02	-0,04	1,90

Analyse probabiliste associée

Sur un horizon temporel de 10 ans, le RDCR moyen de l'analyse probabiliste de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à TPC est de 167 992 € / QALY gagné versus 169 780 € /QALY gagné en analyse principale (écart de 1%).

Plan coût-efficacité

Le plan coût-efficacité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport au bras TPC montre que 100% des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste génèrent des couples (coûts ; QALY) situés dans le quadrant nord-est du plan, ce qui indique un coût global plus élevé et un gain de QALY pour l'association par rapport au bras TPC.



L'association lenvatinib + pembrolizumab est coût-efficace dans 77% des simulations à partir d'un seuil d'acceptabilité de 200 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

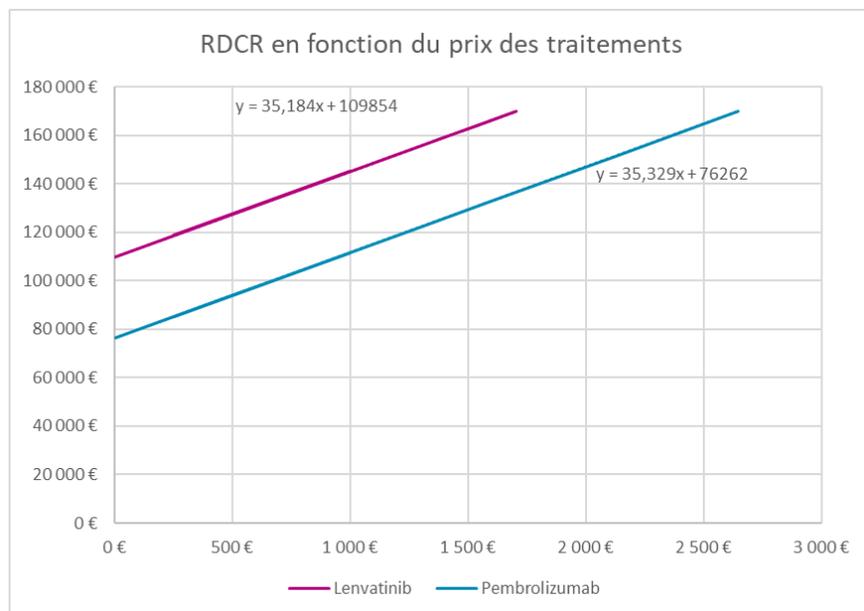


Variation du RDCR en fonction du prix

Les baisses de prix n'impactent pas les RDCR de manière proportionnelle du fait de l'utilisation de l'association dans les lignes de traitements ultérieurs du bras TPC.

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'AR
			LEN + PEM	TPC	LEN + PEM	TPC		
Prix de lenvatinib		-20 %	142 584 €	30 376 €	1,90	1,19	157 795 €	-7,1%

	1 703,22 € (honoraire de dispensation exclus)	-15 %	144 850 €	30 511 €	1,90	1,19	160 791 €	-5,3%
		-10 %	147 116 €	30 646 €	1,90	1,19	163 788 €	-3,5%
Prix du pembrolizumab	2 647,04 €	-20 %	137 197 €	29 766 €	1,90	1,19	151 077 €	-11,0%
		-40 %	122 745 €	28 615 €	1,90	1,19	132 373 €	-22,0%
		-50 %	115 520 €	28 039 €	1,90	1,19	123 021 €	-27,5%
Prix de l'association	LEN : 1 703,22 € (honoraire de dispensation exclus) PEM : 2 647,04 €	-20 %	128 133 €	29 225 €	1,90	1,19	139 091 €	-18,1%
		-15 %	134 012 €	29 648 €	1,90	1,19	146 763 €	-13,6%
		-10 %	139 890 €	30 071 €	1,90	1,19	154 436 €	-9,0%



RDCR en fonction du prix de lenvatinib et du prix de pembrolizumab en analyse de référence à 10 ans.

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 correspondantes aux analyses et une synthèse est présentée dans le Tableau 27 en complément. Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici.

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'AR
			LEN + PEM	TPC	LEN + PEM	TPC		
Horizon temporel	Horizon temporel de 10 ans	7 ans	149 028 €	30 471 €	1,76	1,15	195 710 €	+15,3%
Extrapolation de l'effet traitement	Pas de perte de l'effet traitement	Perte d'effet traitement à 24 mois	147 735 €	30 917 €	1,66	1,19	249 857 €	+47,2%

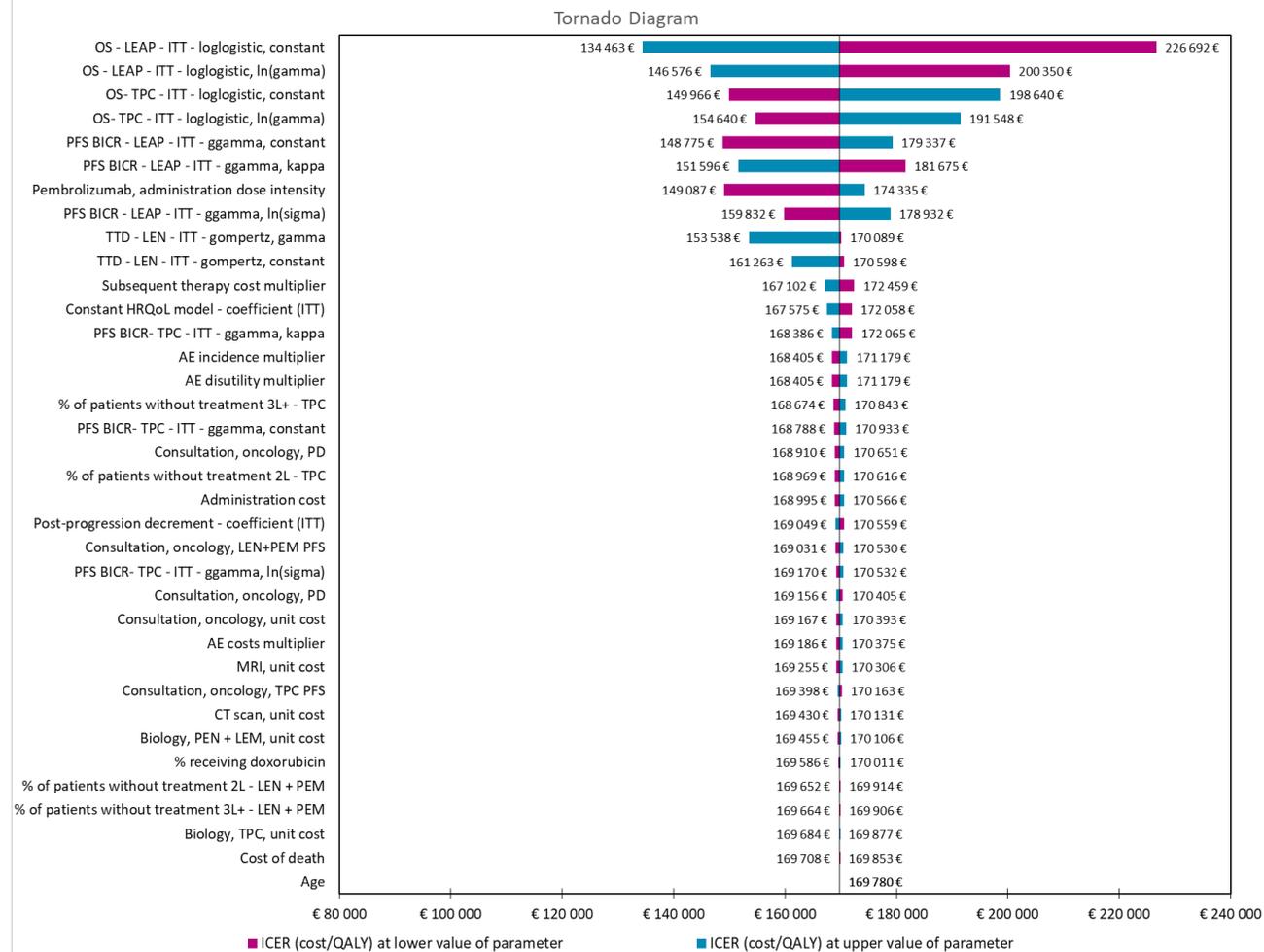
Extrapolation des données de SG	Modèle log-logistique pour les deux traitements	Modèle log-normal pour les deux traitements	152 729 €	31 027 €	2,01	1,20	149 378 €	-12,0%
		Modèle log-logistique pour TPC et modèle log-normal pour LEN+PEM	152 729 €	30 917 €	2,01	1,19	147 800 €	-13,0%

AR : analyse de référence, LEN : lenalidomide, PEM : pembrolizumab, SG : survie globale, TPC : traitement au choix du médecin.

Source : dossier technique de l'industriel

Principales variables sources d'incertitude statistique

D'après le diagramme de Tornado, les variables ayant le plus d'influence sur le RDCR sont les valeurs des paramètres des extrapolations de la SG de l'association et du bras TPC, l'extrapolation de la SSP du bras de l'association, l'intensité de la dose de pembrolizumab et l'extrapolation de la durée de traitement du lenvatinib (cf. Tableau 28. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres en complément).



AE : adverse event, BICR : blind independant central review, ITT : intent to treat, LEAP : lenvatinib+pembrolizumab, LEN : lenalidomide, OS : overall survival, PFS : progression free Survival, TPC : treatment to physician choice, TTD : time to treatment discontinuation.

Diagramme en tornade de l'ASD pour le RDCR en analyse principale à 10 ans. Source : dossier technique de l'industriel.

4. Compléments sur l'étude d'efficacité

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Tableau 5 Caractéristiques de la population simulée

Caractéristiques	Étude 309 (N = 827)
Genre, % femmes	100,0%
Age moyen, années (écart-type)	63,5 (9,1)
Poids, kg	70,51
Statut MMR, %	
pMMR	84,3
dMMR	15,7
Surface corporelle, m ²	1,73
Score de performance ECOG, n (%)	
0	487 (58,9)
1	339 (41,0)
2	-
3	1 (0,1)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 6 Comparaison des caractéristiques des patientes de l'étude 309 par rapport à des données issues d'une base de données de patientes françaises

	Etude 309 Population ITT totale		Etude 309 Patientes fran- çaises		Base de données IQVIA LTD	Etude de Knott et al.2021
	Lenvatinib + pembro- lizumab N=411	TPC N=416	Lenvatinib + pembro- lizumab N=29	TPC N=41	Patientes au stade avancé ou métasta- tique N=77	Patientes au stade avancé ou en rechute
Age, %						
< 65 ans, %	50,1	49,0	34,5	26,8	23	42,8
≥ 65 ans, %	49,9	51,0	65,5	73,2	77	45,41
≥ 75 ans, %	8,5	10,3	13,8	26,8	22	11,7
Score ECOG, %						
0	59,9	57,9	41,4	43,9	26	50,2
1	39,9	42,1	58,6	56,1	55	36,1
2	0	0	0	0	16	-
3	0,2	0	0	0	2	-
4	0	0	0	0	1	-

NA	-	-	-	-	-	49,8
Statut MMR, %						
pMMR	84,2	84,4	79,3	80,5	85,7*	-
dMMR	15,8	15,6	20,7	19,5	14,3*	-
Sites de métastases, %						
Cerveau	0,5	0,5	3,4	0,0	ND	-
Os	9,5	7,9	17,2	12,2	5	-
Foie	24,6	23,6	20,7	31,7	9	-
Poumon	39,9	36,5	41,4	36,6	24	-
Intra-abdominale	39,9	39,9	37,9	39,0	40	-
Ganglion lymphatique	54,5	54,1	75,9	41,5	41	-

¹ Age compris entre 65 et 74 ans.

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.2. Intégration des données cliniques dans le modèle

Tableau 7. Arrêts de traitement observés dans l'essai 309

	Population ITT totale	
	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC
N randomisées	411	416
N traitées	406	388
Patientes en cours de traitement, n (%)	124 (30,5)	10 (2,6)
Patientes ayant complété le traitement, n (%)	0	93 (24,0)
Patientes ayant arrêté le traitement, n (%)	282 (69,5)	285 (73,5)
Progression radiologique de la maladie	170 (41,9)	173 (44,6)
Événement indésirable	73 (18,0)	33 (8,5)
Décision de la patiente	18 (4,4)	29 (7,5)
Progression clinique de la maladie	15 (3,7)	24 (6,2)
Décision du médecin	4 (1,0)	20 (5,2)
Réponse complète	2 (0,5)	3 (0,8)
Initiation d'un autre anticancéreux	0	2 (0,5)
Non observant au traitement	0	1 (0,3)

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 8. Questionnaires et taux de complétion de l'étude 309

Se- maines	Ensemble des questionnaires Nombre (% de complétion parmi les patientes suivies)		Pré-progression		Post-progression	
	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC
0	375 (97,2)	356 (98,1)	389	373	-	-
3	358 (93,5)	328 (90,6)	355	325	3	3
6	340 (92,4)	244 (69,9)	336	236	4	8
9	333 (85,2)	291 (90,7)	298	215	35	76
12	310 (92,8)	228 (87,4)	274	191	36	37
15	283 (72,9)	178 (76,4)	249	145	34	33
18	277 (93,6)	142 (71,0)	219	97	58	45
21	256 (89,8)	136 (79,1)	203	99	53	37
24	232 (88,9)	90 (74,4)	178	60	54	30
27	222 (89,5)	61 (69,3)	171	39	51	22
30	214 (91,5)	27 (67,5)	165	23	49	4
33	190 (89,2)	28 (73,7)	144	23	46	5
36	184 (88,9)	18 (72,0)	129	11	55	7
39	171 (90,5)	16 (80,0)	129	11	48	5
42	152 (90,5)	10 (90,9)	100	10	52	-
45	132 (87,4)	14 (100,0)	92	9	40	5
48	123 (87,9)	7 (87,5)	85	4	38	3
51	106 (85,5)	10 (83,3)	72	6	34	4
54	100 (87,7)	5 (83,3)	74	4	26	1
57	94 (89,5)	7 (87,5)	65	3	29	4
60	83 (89,2)	8 (100,0)	59	4	24	4
63	70 (88,6)	4 (66,7)	52	2	18	2
66	60 (82,2)	2 (66,7)	48	-	12	2
69	61 (87,1)	1 (25,0)	47	1	14	-
72	58 (90,6)	2 (66,7)	44	1	14	1
75	49 (94,2)	1 (100,0)	35	1	14	-
78	49 (92,5)	0 (0,0)	37	-	12	-
81	42 (91,3)	1 (100,0)	30	1	12	-
84	32 (88,9)	1 (100,0)	25	1	7	-
87	26 (92,9)	1 (100,0)	21	1	5	-

Se-maines	Ensemble des questionnaires Nombre (% de complétion parmi les patientes suivies)		Pré-progression		Post-progression	
	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC
90	25 (100,0)	0 (0,0)	20	-	5	-
93	23 (100,0)	1 (100,0)	20	1	3	-
96	14 (100,0)	1 (100,0)	12	1	2	-
99	11 (91,7)	1 (100,0)	10	1	1	-
102	10 (100,0)	0 (0,0)	10	-	-	-
105	6 (100,0)	1 (100,0)	6	1	-	-
108	5 (100,0)	0 (0,0)	5	-	-	-
111	1 (50,0)	1 (100,0)	1	1	-	-
144	1 (50,0)	0 (0,0)	1	-	-	-

Source : dossier industriel

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 9. Prix PPTTC des traitements et prix incluant l'honoraire de dispensation

	Conditionnement	Prix de la boîte PPTTC	Prix de la boîte PPTTC ¹
Lenvatinib	30 gélules de 4 mg	1 703,22 €	1 709,90 €
	30 gélules de 10 mg	1 703,22 €	1 709,90 €
Pembrolizumab	1 flacon 25mg/mL – 4mL	2 647,04 €	2 647,04 €

¹ Honoraire de dispensation incluse

Tableau 10. Intensité de dose de lenvatinib utilisée en analyse de sensibilité

Dose quotidienne	% de jours	Nombre de boîte de 4mg	Nombre de boîte de 10mg	Nombre de comprimés par boîte	Nombre de jours de prescription (posologie)	Coût total par posologie (€)	Coût total par posologie ajusté (30 jours)
0	12%	0	0	30	30	0 €	2 622,89 €
4	2%	1	0	30	30	1 709,90 €	
8	9%	2	0	30	30	3 419,80 €	
10	21%	0	1	30	30	1 710,90 €	
14	23%	1	1	30	30	3 419,80 €	
20	33%	0	2	30	30	3 419,80 €	

Source : dossier industriel

Tableau 11. Coût par prescription pour le pembrolizumab

Conditionnement	Prix de la boîte PPTTC	Schéma d'administration	# de flacons par prescription	Intensité de dose	Coût par administration
1 flacon 25 mg/mL – 4 mL	2 647,04 €	200 mg Q3W	2	95,78%	5 070,88 €
		400 mg Q6W	4		10 141,76 €

Source : dossier industriel

Tableau 12. Valorisation des coûts d'administration des molécules administrées en IV

	Coût unitaire	Rythme d'administration	Répartition	Intensité de dose
Pembrolizumab	518,38 €	1 / 3 semaines	100,0 %	95,78 %
		1 / 6 semaines	0,0 %	
TPC				
- doxorubicine		1 / 3 semaines	74,0%	98,99%
- paclitaxel		1 / semaine – 3 semaines / 4	26,0%	99,47%

Source : dossier industriel

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 13. Coût unitaire d'une consultation chez l'oncologue

Ressources	Honoraire totaux (€2018)	Nombre total de consultations (2018)	Coût unitaire (€2020)	Sources
Oncologue (consultation)	42 929 883,84	1 122 668	38,35 €	Honoraires moyens et totaux des professionnels de santé libéraux APE Activité des auxiliaires médicaux libéraux APE par région en 2018
Oncologue + Transport (aller-retour)			142,93 €	

Source : dossier technique de l'industriel, coût total obtenu à partir de l'Open DAMIR.

Tableau 14. Coûts unitaires des examens d'imagerie

Code CCAM	Dénomination	Tarif CCAM (€2020)	Forfait technique (€2020)	Total unitaire (sans transport)	Total unitaire (avec transports)
ZCQN001	Remnographie (IRM) de l'abdomen ou du petit bassin (pelvis), sans injection intraveineuse de produit de contraste	69,00 €	153,32 €	222,32 €	326,90 €
ECQH011	Scanographie des vaisseaux du thorax et/ou du coeur, avec scanographie des vaisseaux de l'abdomen et/ou du petit bassin [Angioscanner thoracique avec angioscanner de l'abdomen et/ou du pelvis]	50,54 € (+15,8% de coefficient radiologue)	54,81 €	113,33 €	217,91 €

Source : dossier technique de l'industriel, valorisation des examens à partir de la classification commune des actes médicaux (CCAM)

Tableau 15. Coûts unitaires des examens de biologie et forfaits

	Code TNB	Cotation TNB	Prix unitaire
Hemogramme y compris plaquettes (nfs, nfp)	1104	22B	5,94 €
Transaminases (alat et asat, tgp et tgo)	0522	9B	2,43 €
Gamma glutamyl transferase (gammat gt , ggt)	0519	5B	1,35 €
Phosphatases alcalines (ph. Alc.)	0514	5B	1,35 €
Bilirubine	1601	6B	1,62 €
Prothrombine	1014	25B	6,75 €
Ionogramme complet (na + k + cl + co2 + protides)	1610	20B	5,40 €
Clairance (renale) de la creatinine	0407	30B	8,10 €
Glucose (glycémie)	0552	5B	1,35 €
Phosphokinase (cpk)	1520	6B	1,62 €
Thyroïde : autoac antirecepteurs de tsh	1488	75 B	20,25 €
Forfait de prise en charge pre-analytique du patient	9005	17B	4,59 €
Forfait de securite pour echantillon sanguin	9105	5B	1,35 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût des traitements post-progression

Tableau 16. Coût journalier des traitements post-progression

	Coût d'acquisition par administration (€)	Coût d'administration par administration (€)	Schéma d'administration	Coût total journalier (€)
Carboplatine + paclitaxel		518,38 €	1 / 3 semaines	24,68 €
Carboplatine	0,00 €			
Paclitaxel	0,00 €			
Lenvatinib + pembrolizumab				380,15 €
Lenvatinib	113,99 €	0,00 €	1 fois par jour	
Pembrolizumab	5 070,88 €	518,38 €	1 / 3 semaines	
Gemcitabine	0,00 €	518,38 €	2 / 3 semaines	49,37 €
Carboplatine	0,00 €	518,38 €	1 / 3 semaines	24,68 €
Doxorubicine	0,00 €	518,38 €	1 / 3 semaines	24,68 €
Megestrol	2,74 €*	0,00 €	1 fois par jour	2,74 €
Paclitaxel	0,00 €	518,38 €	1 / 3 semaines	24,68 €

*Coût d'une boîte de 30 comprimés rapportés au nombre de comprimés pour une posologie d'un comprimé de 160 mg par jour (75,65 + 1,02 + 0,51+1,58+3,57 /30)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 17. Coût total des traitements post-progression

	1er traitement ultérieur	2ème traitement ultérieur et plus
LEN + PEM	651,03 €	6 989,47 €
TPC	459,20 €	5 271,55 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 18. Coûts individuels des EI sélectionnés

	Grade 1-2	Grade 3-4	
	Mickish et al, 2010 (indexé en €2020)	Code CIM-10	Coût ENC + transport (€ 2020)
Troubles sanguins et lymphatiques			
Anémie	1 656,82 €	D649	1 796,58 €
Leucopénie	529,93 €	D70	2 982,44 €
Neutropénie	529,93 €	D70	2 982,44 €
Troubles endocriniens			
Hypothyroïdie	142,34 €	E039	2 558,56 €
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	43,63 €	A099	1 196,62 €
Nausée	77,68 €	R11	1 208,38 €
Stomatite	32,99 €	K12	2 705,89 €
Vomissements	77,68 €	R11	1 208,38 €
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	38,31 €	R532	1 472,98 €
Fatigue	38,31 €	R532	1 472,98 €
Inflammation des muqueuses	35,12 €	K12	2 705,89 €
Pyrexie	83,00 €	R502	2 663,29 €
Investigations			
ALAT	0,00 €	-	0,00 €
ASAT	0,00 €	-	0,00 €
Augmentation des lipases	0,00 €	-	0,00 €
Baisse du nombre de neutrophiles	0,00 €	-	0,00 €
Baisse du nombre de plaquettes	0,00 €	-	0,00 €
Perte de poids	0,00 €	-	0,00 €

Baisse du nombre de globules blancs	0,00 €	-	0,00 €
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	38,31 €	R630	3 694,33 €
Hypomagnésémie	142,34 €	E834	1 851,16 €
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	142,34 €	M255	1 358,92 €
Myalgie	0,00 €	M791	1 268,10 €
Troubles du système nerveux			
Maux de tête	34,05 €	R51	965,68 €
Troubles rénaux et urinaires			
Protéinurie	112,80 €	R80	1 359,93 €
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Alopécie	0,00 €	L630	934,48 €
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	37,24 €	B084	1 020,86 €
Rash	32,99 €	R21	706,50 €
Troubles vasculaires			
Hypertension	159,62 €	I270	3 028,61 €

ASAT : aspartate aminotransférases ; ALAT : alanine aminotransférases = deux types de transaminases

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 19. Occurrence par cycle des EI du modèle

	Grade 1-2		Grade 3-4	
	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC	Lenvatinib + pembrolizumab	TPC
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	0,0039	0,0168	0,0005	0,0065
Leucopénie	0,0021	0,0051	0,0000	0,0047
Neutropénie	0,0024	0,0085	0,0002	0,0180
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	0,0148	0,0000	0,0002	0,0000
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	0,0207	0,0074	0,0017	0,0004
Nausée	0,0123	0,0343	0,0008	0,0005
Stomatite	0,0045	0,0072	0,0005	0,0003
Vomissements	0,0109	0,0099	0,0008	0,0008
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				

Asthénie	0,0043	0,0120	0,0011	0,0012
Fatigue	0,0073	0,0145	0,0009	0,0023
Inflammation des muqueuses	0,0029	0,0053	0,0004	0,0004
Pyrexie	0,0025	0,0005	0,0001	0,0000
Investigations				
ALAT	0,0048	0,0020	0,0000	0,0003
ASAT	0,0046	0,0014	0,0008	0,0003
Augmentation des lipases	0,0012	0,0001	0,0012	0,0001
Baisse du nombre de neutrophiles	0,0015	0,0057	0,0004	0,0205
Baisse du nombre de plaquettes	0,0038	0,0027	0,0004	0,0004
Perte de poids	0,0048	0,0009	0,0014	0,0000
Baisse du nombre de globules blancs	0,0011	0,0078	0,0002	0,0086
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte d'appétit	0,0097	0,0100	0,0014	0,0000
Hypomagnésémie	0,0148	0,0000	0,0002	0,0000
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	0,0063	0,0022	0,0002	0,0000
Myalgie	0,0036	0,0021	0,0002	0,0000
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	0,0041	0,0020	0,0001	0,0000
Troubles rénaux et urinaires				
Protéinurie	0,0093	0,0007	0,0011	0,0000
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	0,0010	0,0150	0,0000	0,0003
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	0,0050	0,0004	0,0006	0,0000
Rash	0,0029	0,0008	0,0001	0,0000
Troubles vasculaires				
Hypertension	0,0114	0,0008	0,0113	0,0001
Coût de prise en charge	19,49 €	41,51 €	54,35 €	88,94 €

ASAT : aspartate aminotransférases ; ALAT : alanine aminotransférases = deux types de transaminases
Source : dossier technique de l'industriel

Coût de transport

Tableau 20. Coûts de transport

Mode de transport	Dépenses assurance maladie (M€)	Trajets (M€)	Coût moyen assurance maladie (€)	Coûts moyen pondéré d'un trajet simple (€2020)	Coût moyen d'un aller-retour (€2020)
Ambulance	1306	14	91	52,29 €	104,58 €
Taxis	1344	27	49		
VSL	676	21	33		
Autres	107	5	24		

VSL : véhicule sanitaire léger

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de soins de fin de vie

Tableau 21. Coût des traitements de fin de vie

Lieu de décès	Coût (€2020)	Coût total
Hopital ou clinique		4 674,74 €
MCO	7 480,75 €	
SSR	8 285,36 €	
HAD	5 109,23 €	
Maison de retraite	100 €	
Maison (domicile)	100 €	
Autres	100 €	

HAD : Hospitalisation à domicile ; MCO : Médecine chirurgie obstétrique ; SSR : Soins de suite et de réadaptation.

Source : dossier technique de l'industriel

Synthèse des coûts

Tableau 22. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
Lenvatinib	- 20 mg tous les jours - Perte de reliquat à 100% (gaspillage) - Durée de traitement TTD	Coût unitaire : 1 709,90 € (honoraires de dispensation inclus) Coût par prescription : 3 419,80 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
Pembrolizumab	- 200 mg toutes les trois semaines - 96% d'intensité de dose - Durée de traitement TTD avec une durée maximale de 2 ans	Coût unitaire : 2 647,04 € Coût par administration : 5 070,88 €	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT
TPC	- 74% des patientes sous doxorubicine	Inclus dans le GHS	Volume : RCP

	<ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel : 80 mg/m² toutes les 3 semaines, suivi d'1 semaine sans traitement intensité de dose : 99,47% - Doxorubicine : 60 mg/m² toutes les 3 semaines intensité de dose : 98,99% - Durée de traitement TTD - Règle d'arrêt de traitement par doxorubicine estimée à 30 semaines 		
Coût d'administration			
Lenvatinib	Pas de coût d'administration	-	Administration par voie orale
Pembro- lizumab	<ul style="list-style-type: none"> - Administration toutes les trois semaines - 96% d'intensité de dose - Durée de traitement TTD avec une durée maximale de 2 ans 	Coût unitaire: 518,38 €	Volume : Scan santé (GHM 28Z07Z) Valorisation : ENC (exclusion du poste en SUS)
TPC	<ul style="list-style-type: none"> - 74% des patientes sous doxorubicine - Paclitaxel : toutes les 3 semaines, suivi d'1 semaine sans traitement intensité de dose : 99,47% - Doxorubicine : toutes les 3 semaines intensité de dose : 98,99% - Durée de traitement TTD - Règle d'arrêt de traitement par doxorubicine estimée à 30 semaines 		
Coûts de suivi			
Consultation chez l'onco- logue	Pré-progression : 1 fois toutes les 3 semaines Post-progression : 1 fois toutes les 3 semaines	Coût unitaire : 142,93 €	Volume : avis expert Valorisation : Honoraires moyens et totaux des professionnels de santé libéraux APE en 2018 Activité des auxiliaires médicaux libéraux APE par région en 2018 (indexation en €2020)
IRM de l'abdomen ou petit bassin	Pré-progression : 1 fois toutes les 8 semaines Post-progression : 1 fois toutes les 8 semaines	Coût unitaire : 326,90 € (inclusion du coût de transport + forfaits)	Volume : Etude 309 + Valorisation : CCAM
Angioscanner		Coût unitaire : 217,91 € (inclusion du coût de transport + forfaits)	

Examens de biologie	Pré-progression : 1 fois toutes les 3 semaines Post-progression : 1 fois par semaine	Coût unitaires LEM + PEM : 62,10 € Coût unitaire TPC : 38,88 €	Volume : RCP produits Valorisation : TNB
Coût des traitements 2e ligne et +			
Carboplatine + paclitaxel	Pas de coûts d'acquisition (intra-ghs) Hospitalisation pour chimiothérapie pour tumeur	Coût par jour : 24,68 €	Volume : Scan santé (GHM 28Z07Z) Valorisation : ENC (exclusion du poste en SUS)
Lenvatinib + pembrolizumab	Len : 20 mg tous les jours 200 mg toutes les trois semaines	Coût par jour : 380,15 €	
Gemcitabine	Hospitalisation pour chimiothérapie pour tumeur	Coût par jour : 49,37 €	Volume : Scan santé (GHM 28Z07Z) Valorisation : ENC (exclusion du poste en SUS)
Doxorubicine		Coût par jour 24,68 €	
Paclitaxel	Hospitalisation pour chimiothérapie pour tumeur	Coût par jour 24,68 €	Volume : Scan santé (GHM 28Z07Z) Valorisation : ENC (exclusion du poste en SUS)
Evènements indésirables			
Lenvatinib + pembrolizumab	29 EI de grade 1-2 29 EI de grade 3-4 Pas de coût pour les EI de type investigations	Coût par cycle pour les EI G1-2 : 19,49 € Coût par cycle pour les EI G3-4 : 54,35 €	Fréquence : Essai 309 Valorisation : Littérature pour les EI de grade 1-2 (Mickish et al. 2010) ECN 2018 (indexé en €2020) pour les grades 3-4 + coût de transport
TPC		Coût par cycle pour les EI G1-2 : 41,51 € Coût par cycle pour les EI G3-4 : 88,94 €	
Fin de vie			
Fin de vie	Coût moyen de fin de vie pondéré par les répartitions entre lieux de décès	4 465,92 €	Fréquence : répartition des lieux de décès en France métropolitaine (rapport IGAS) Décès survenant en maison de retraite, à domicile ou « autres » : consultation avec un médecin généraliste (coût de déclaration de décès), sans coût de transport associé Décès survenant en MCO : valorisé par un coût ENC

pondéré public/privé (GHM « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte)

Décès survenant en SSR : valorisés par un coût moyen ENC pondéré public/privé (GME 2303A1, 2303B1 et 2303C)

Décès survenant HAD : valorisés par le coût ENC (MPP 4 « soins palliatifs »).

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 23. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (pour exemple)

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Coût d'acquisition	Prise en compte de l'honoraire de dispensation dans le coût de lenvatinib	Fonctionnement du système de soin français en officine	Aucune
	Perte de reliquat pris en compte pour le lenvatinib avec délivrance d'une boîte tous les 30 jours	Hypothèse conservatrice	Non prise en compte de la perte de reliquat avec consommation exacte des comprimés de lenvatinib
	Coût d'acquisition pris en compte pour pembrolizumab	Molécules dispensées en SUS	Aucune
	Schéma d'administration de 200 mg toutes les 3 semaines pour pembrolizumab	Schéma observé dans l'essai	- Administration de 600 mg toutes les 6 semaines - 50%/50% entre les deux schémas d'administration
	Aucun coût d'acquisition valorisé pour les molécules du bras TPC	Inclus dans le coût d'une hospitalisations pour chimiothérapie pour tumeur Molécules non dispensées en SUS	Aucune
	Pas d'ajustement de dose pour lenvatinib	Hypothèse conservatrice	Prise en compte des modifications de posologie observées dans le CSR
	Prise en compte des intensités de doses des molécules administrées en IV pour prendre en compte les arrêts temporaires de traitement	Consommation en lien avec les données cliniques	Non prise en compte des intensités de doses
Coût d'administration	Un coût d'administration est comptabilisé pour les molécules administrées par voie intraveineuse	Consommation de ressources et génération de coûts	Aucune
	Aucun coût d'administration n'a été valorisé pour le lenvatinib	Molécule administrée par voie orale.	Aucune
	Schéma d'administration de 200 mg toutes les 3 semaines pour pembrolizumab	Schéma observé dans l'essai	- Administration de 600 mg toutes les 6 semaines - 50%/50% entre les deux schémas d'administration

	Le poste ENC relatif aux molécules dispensées en SUS du GHM a été retiré au coût d'administration	Eviter les doubles comptes de coûts molécules	Aucune
	Prise en compte des intensités de doses des molécules administrées en IV pour prendre en compte les arrêts temporaires de traitement	Consommation en lien avec les données cliniques	Non prise en compte des intensités de doses
Coûts de suivi	Une consultation réalisée toutes les 3 semaines chez l'oncologue comptabilisée pour valoriser le suivi du cancer de l'endomètre + des examens d'imagerie et de biologie	Avis d'expert Absence de recommandation de prise en charge de routine	Aucune
Coût des EI	Hypothèses d'un coût moyen pour les EI de grade 1-2 dont les données de coût se sont pas disponibles dans la littérature (Mickish et al.)	Eviter de multiplier les sources	Aucune
	Aucun coût comptabilisé pour les EI en liens avec les investigations.	Pas de prise en charge spécifique	

Source : dossier technique de l'industriel

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 24 Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse à 10 ans)

Stratégie	Coût total	Distribution des coûts						
		Acquisition	Administration	Suivi	Post-progression (2L)	Post-progression (3L)	Fin de vie	EI
TPC	30 917 €	0 €	3 231 €	10 879 €	5 958 €	4 494 €	4 453 €	1,901 €
LEN+PEM	151 648 €	██████ €	██████	17 677 €	546 €	385 €	4 194 €	4 016 €

EI : Evènement Indésirable ; TPC : Chimiothérapie au choix de l'investigateur.

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

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

Tableau 25. Analyse de sensibilité sur les choix structurants et sur les choix de modélisation

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification
Horizon temporel	Horizon temporel de 15 ans	10 ans et 7 ans	Tester l'impact d'une censure des effets des traitements
Taux d'actualisation	2,5% par an	0% par an	Guide méthodologique HAS
		4,5% par an	

Extrapolation de la courbe de SG	Modèle individuel log-logistique	Modèle log-normal pour les deux traitements	Evaluer les possibles sous-évaluations et surestimations des méthodes d'extrapolations alternatives
		Modèle log-logistique pour TPC et modèle log-normal pour LEN+PEM	
Extrapolation des données de SSP	Modèle gamma généralisée pour les deux traitements	Modèle log-normal pour les deux traitements	
		Modèle log-logistique pour les deux traitements	
		Modèle gamma généralisée pour TPC et modèle log-logistique pour LEN+PEM	
		Modèle par morceau	
TTD	Lenvima : Modèle individuel gompertz	2ème meilleur modèle : Lenvima : Modèle individuel log-logistique	
	Pembrolizumab : Modèle individuel weibull	Pembrolizumab : Modèle individuel gamma généralisé	
	TPC : Modèle individuel gamma généralisé	TPC : Modèle individuel weibull	
Durée de traitement	Extrapolation des TTD	Durée de traitement approchée par la SSP avec règle d'arrêt à 24 mois pour pembrolizumab	Non prise en compte des arrêts de traitements liés à la toxicité
Données d'utilité	SSP: 0,863 SPP: 0,816 EI: -0,022	Utilisation du MMMR intégrant la variable « temps jusqu'au décès»	Tester l'impact de l'utilisation d'autre modèle
		Inclusion de l'ajustement sur l'âge des patientes	
		Données de désutilités issues de la littérature pour chaque EI	
Traitement post-progression	Inclus	Exclus	Tester l'impact des coûts des traitements ultérieurs
		Proportion de patientes avec traitement post-progression similaire entre les deux bras -48,6% en 2L -29,3% en 3L	
		Non prise en compte de PEM + LEN en 2L/3L	
		Seulement la gemcitabine à 100 % (étude IQVIA)	
EI	EI tous grades inclus dans l'analyse	Inclusion seulement des grades 3-4	Tester l'impact des hypothèses de valorisation
		Coût appliqué au 1er cycle	
		Exclusion des EI	
	Données du CSR : 74 %	50 / 50 %	

Proportion de doxorubicine dans le bras TPC		100 % paclitaxel	Tester l'impact de la répartition des chimiothérapies du bras TPC
		100 % doxorubicine	
Caractéristiques des patientes	Age : données du CSR (63,5 ans)	Age des patientes françaises : 68,3 ans	Tester l'impact de données françaises
Valorisation du lenvatinib	Posologie : 20mg/ day	Posologie observée dans l'essai et prise en compte du conditionnement le plus pertinent	Tester l'impact d'une modification de doses
	Perte de reliquat : 100%	Perte de reliquat : 0%	Tester l'impact du gaspillage des boîtes de lenvatinib
Posologie du pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines	400 mg toutes les 6 semaines	Tester l'impact de ce schéma d'administration réduit qui aurait un impact sur l'organisation des soins
		50% de patientes avec 200 mg toutes les 3 semaines	
		50% de patients avec 400 mg toutes les 6 semaines	
Intensité de dose	Essai 309	100% pour tous les traitements	
Patientes débutant le traitement	Essai 309	100% pour tous les traitements	
Prix de lenvatinib	1 703,22 € (honoraire de dispensation exclus)	-20 %	Guide méthodologique de la HAS
		-15%	
		-10%	
Prix du pembrolizumab	2 647,04 €	- 20%	
		-40%	
		-50%	
Prix de l'association	1 703,22 € (honoraire de dispensation exclus) 2 647,04 €	-20%	
		-15%	
		-10%	

Source : dossier technique de l'industriel

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 26. Données d'entrée des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres

Paramètre	Valeurs AR	Valeurs Min	Valeurs Max	Référence	Source pour les variations
Caractéristiques des patients					
Age	63,5	62,9	64,1	Essai 309	95% CI
Survie globale					

OS- TPC - ITT - loglogistic, constant	5,84	5,74	5,94	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
OS- TPC - ITT - loglogistic, ln(gamma)	-0,58	-0,69	-0,47		95% CI
OS - LEAP - ITT - loglogistic, constant	6,28	6,14	6,42		95% CI
OS - LEAP - ITT - loglogistic, ln(sigma)	-0,37	-0,50	-0,25		95% CI
Survie sans progression					
PFS BICR- TPC - ITT - ggamma, constant	4,65	4,50	4,80	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
PFS BICR- TPC - ITT - ggamma, ln(sigma)	-0,15	-0,23	-0,07		95% CI
PFS BICR- TPC - ITT - ggamma, kappa	-0,46	-0,76	-0,15		95% CI
PFS BICR- LEAP - ITT - ggamma, constant	5,42	5,23	5,61		95% CI
PFS BICR- LEAP - ITT - ggamma, ln(sigma)	0,14	0,03	0,24		
PFS BICR- LEAP - ITT - ggamma, kappa	0,05	-0,27	0,37		95% CI
Durée de traitement					
TTD - LEN - ITT - gompertz, constant	-5,66	-5,84	-5,48	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
TTD - LEN - ITT - gompertz, gamma	0,00	0,00	0,00		95% CI
Utilités					
Utilité SSP	0,86	0,85	0,87	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
Décrément d'utilité associé à la progression	-0,05	-0,06	-0,04	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
Coefficient multiplicateur désutilité des EI	1,00	0,80	1,20		+/- 20%
Coûts					
Intensité de dose - pembrolizumab	96%	77%	100%	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	+/- 20%
Part des patients sous TPC recevant de la doxorubicine	74%	70%	79%	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
Coût d'administration	518,38	414,70	622,06	Scan santé - ENC	+/- 20%
Coefficient multiplicateur incidence EI	1,00	0,80	1,20	Hypothèse	+/- 20%

Coefficient multiplicateur coûts des EI	1,00	0,80	1,20	Hypothèse	+/- 20%
Coefficient multiplicateur coûts des traitements post-progression	1,00	0,80	1,20	Hypothèse	+/- 20%
Coût de fin de vie	4 674,74	3 739,79	5 609,69	Sources définies en section 5.7.1.7	+/- 20%
Coût unitaire d'une consultation avec un oncologue	142,93	114,35	171,52	Sources définies en section 5.7.1.3	+/- 20%
Coût unitaire d'un scanner	217,91	174,33	261,49	Sources définies en section 5.7.1.3	+/- 20%
Coût unitaire d'une IRM	326,90	261,52	392,28	Sources définies en section 5.7.1.3	+/- 20%
Coût unitaire de la biologie LEN + PEM	62,10	49,68	74,52	Sources définies en section 5.7.1.3	+/- 20%
Coût unitaire de la biologie TPC	38,88	31,10	46,66	Sources définies en section 5.7.1.3	+/- 20%
Fréquence de consultation oncologue – LEN + PEM - SSP	0,33	0,27	0,40	Avis d'experts	+/- 20%
Fréquence de consultation oncologue – TPC - SSP	0,33	0,27	0,40	Avis d'experts	+/- 20%
Fréquence de consultation oncologue – LEN + PEM – SPP	0,33	0,27	0,40	Avis d'experts	+/- 20%
Fréquence de consultation oncologue – TPC - SSP	0,33	0,27	0,40	Avis d'experts	+/- 20%
% of patients without treatment 2L - LEN + PEM	65%	59%	71%	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
% of patients without treatment 2L - TPC	38%	33%	45%	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI
% of patients without treatment 3L+ - LEN + PEM	76%	70%	81%	Analyses sur les IPD de l'essai	95% CI

				309 – Fev 2021	
% of patients without treatment 3L+ - TPC	66%	60%	71%	Analyses sur les IPD de l'essai 309 – Fev 2021	95% CI

OS : survie globale, PFS : survie sans progression, TTD : durée de traitement
Source : dossier technique de l'industriel

4.2.2.3. Résultats des analyses de sensibilité

Tableau 27. Synthèse des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'AR
			LEN + PEM	TPC	LEN + PEM	TPC		
Horizon temporel	Horizon temporel de 10 ans	7 ans	149 028 €	30 471 €	1,76	1,15	195 710 €	+15,3 %
Taux d'actualisation	2,5% par an	0% par an	156 262 €	31 740 €	2,03	1,24	158 584 €	-6,6%
		4,5% par an	148 281 €	30 316 €	1,81	1,15	178 807 €	+5,3%
Extrapolation de l'effet traitement	Pas de perte de l'effet traitement	Perte d'effet traitement à 24 mois	147 735 €	30 917 €	1,66	1,19	249 857 €	+47,2 %
		Perte d'effet traitement à 100 mois	151 649 €	30 917 €	1,90	1,19	170 376 €	< 1%
		Perte graduelle d'effet traitement à 24 mois	151 059 €	30 917 €	1,85	1,19	182 327 €	+7,4%
		Perte graduelle d'effet traitement à 100 mois	151 651 €	30 917 €	1,90	1,19	169 964 €	< 1%
Extrapolation des données de SG	Modèle log-logistique pour les deux traitements	Modèle log-normal pour les deux traitements	152 729 €	31 027 €	2,01	1,20	149 378 €	-12,0%
		Modèle log-logistique pour TPC et modèle log-normal pour LEN+PEM	152 729 €	30 917 €	2,01	1,19	147 800 €	-13,0%
Extrapolation des données de SSP	Modèle gamma généralisée pour les deux traitements	Modèle log-normal pour les deux traitements	152 781 €	31 026 €	1,90	1,19	170 504 €	< 1%
		Modèle log-logistique pour les deux traitements	150 406 €	30 985 €	1,90	1,19	167 433 €	-1,4%
		Modèle gamma généralisée pour TPC et modèle log-logistique pour LEN+PEM	150 406 €	30 917 €	1,90	1,19	167 984 €	-1,1%

		Modèle par morceau	160 735 €	30 835 €	1,91	1,19	181 897 €	+7,1%
TTD	LEN : Modèle individuel gompertz PEM : Modèle individuel weibull TPC : Modèle individuel gamma généralisé	2ème meilleur modèle : LEN : Log-logistique PEM: Gamma généralisé TPC : Modèle individuel weibull	151 772 €	30 927 €	1,90	1,19	169 950 €	<1%
Durée de traitement	Extrapolation des TTD	Durée de traitement approchée par la SSP avec règle d'arrêt à 24 mois pour pembrolizumab	153 868 €	30 917 €	1,90	1,19	173 064 €	+1,9%
Données d'utilités	SSP : 0,863 Post-progression : 0,816 EI : -0,022	Utilisation du modèle incluant le temps jusqu'au décès	151 648 €	30 917 €	1,86	1,12	163 658 €	-3,6 %
		Inclusion de l'ajustement sur l'âge des patientes	151 648 €	30 917 €	1,90	1,19	170 345 €	< 1%
		Données de désutilités issues de la littérature	151 648 €	30 917 €	1,83	1,17	181 499 €	+6,9 %
Traitements post-progression	Inclus	Exclus	150 718 €	20 465 €	1,90	1,19	183 171 €	+7,9%
		Proportion de patientes avec traitement post-progression similaire entre les deux bras 48,6% en 2L 29,3% en 3L	151 938 €	28 994 €	1,90	1,19	172 892 €	+1,8 %
		Non prise en compte de LEN+PEM en 2L/3L	151 648 €	22 368 €	1,90	1,19	181 803 €	+7,1%
		Gemcitabine uniquement	152 350 €	23 197 €	1,90	1,19	181 624 €	+7,0 %
EI	EI tous grades inclus dans l'analyse	Inclusion seulement des grades 3-4	150 588 €	30 312 €	1,94	1,20	163 242 €	-3,9 %
		Coût au 1er cycle	148 594 €	30 294 €	1,90	1,19	166 361 €	-2,0%
		Exclusion des EI	147 632 €	29 019 €	1,94	1,20	160 260 €	-5,6%
Proportion de doxorubicine dans le bras TPC	Données du CSR : 74 %	50 / 50 %	151 648 €	31 756 €	1,90	1,19	168 601 €	<1%
		100 % paclitaxel	151 648 €	33 503 €	1,90	1,19	166 144 €	-2,1%
		100 % doxorubicine	151 648 €	30 008 €	1,90	1,19	171 058 €	<1%

Caractéristiques des patientes	Age : données du CSR (63,5 ans)	Age des patientes françaises : 68,3 ans	151 648 €	30 917 €	1,90	1,19	169 780 €	-
Valorisation du lenvatinib	Posologie : 20mg/ day Prix estimé par : -50% de boîte de 4mg -50% de boîte de 10mg	Posologie observée dans l'essai et prise en compte du conditionnement le plus pertinent	141 046 €	30 284 €	1,90	1,19	155 761 €	-8,3%
	Perte de reliquat : 100%	Perte de reliquat : 0%	149 922 €	30 917 €	1,90	1,19	167 353 €	-1,4%
Posologie du pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines	400 mg toutes les 6 semaines	150 523 €	30 917 €	1,90	1,19	168 199 €	<1%
		50% de patientes avec 200 mg toutes les 3 semaines	151 086 €	30 917 €	1,90	1,19	168 989 €	<1%
		50% de patients avec 400 mg toutes les 6 semaines						
Intensité de dose	95,78% pour pembrolizumab 98,99% pour doxorubicine 99,47% pour paclitaxel	100% pour tous les traitements	155 140 €	31 196 €	1,90	1,19	174 299 €	+2,7%
Patientes débutant le traitement	98,78% pour LEN+PEM 93,27% pour TPC	100% pour tous les traitements	153 235 €	31 287 €	1,90	1,19	171 405 €	< 1%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 28. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres

Paramètre	RDCR avec valeur min	% par rapport à l'AR	RDCR avec valeur max	% par rapport à l'AR
SG – LEN + PEM - loglogistique, param1	226 692	25,1%	134 463	-26,3%
SG – LEN + PEM - loglogistique, param2	200 350	15,3%	146 576	-15,8%
SG – TPC - loglogistique, param1	149 966	-13,2%	198 640	14,5%
SG – TPC - loglogistique, param2	154 640	-9,8%	191 548	11,4%
SSP -LEN + PEM - ggamma, param1	148 775	-14,1%	179 337	5,3%
SSP -LEN + PEM - ggamma, param3	181 675	6,5%	151 596	-12,0%
Pembrolizumab, intensité de dose	149 087	-13,9%	174 335	2,6%
SSP -LEN + PEM - ggamma, param2	159 832	-6,2%	178 932	5,1%
TTD - LEN - gompertz, param2	170 089	0,2%	153 538	-10,6%

TTD - LEN - gompertz, param1	170 598	0,5%	161 263	-5,3%
Coût des traitements post-progression	172 459	1,6%	167 102	-1,6%
Utilité SSP	172 058	1,3%	167 575	-1,3%
SSP -TPC - ggamma, param2	172 065	1,3%	168 386	-0,8%
Incidence des EI, coefficient multiplicateur	168 405	-0,8%	171 179	0,8%
Désutilité des EI, coefficient multiplicateur	168 405	-0,8%	171 179	0,8%
% de patientes sans traitement de 3L - TPC	168 674	-0,7%	170 843	0,6%
SSP -TPC - ggamma, param1	168 788	-0,6%	170 933	0,7%
Consultation, oncology, PD	168 910	-0,5%	170 651	0,5%
% de patientes sans traitement de 2L - TPC	168 969	-0,5%	170 616	0,5%
Coût d'administration	168 995	-0,5%	170 566	0,5%
Utilité SSP	170 559	0,5%	169 049	-0,4%
Consultation, oncology, LEN+PEM PFS	169 031	-0,4%	170 530	0,4%
SSP -TPC - ggamma, param3	169 170	-0,4%	170 532	0,4%
Consultation, oncology, PD	170 405	0,4%	169 156	-0,4%
Coût unitaire – Consultation oncologue	169 167	-0,4%	170 393	0,4%
Coûts des EI, coefficient multiplicateur	169 186	-0,4%	170 375	0,3%
Coût unitaire - IRM	169 255	-0,3%	170 306	0,3%
Consultation, oncology, TPC PFS	170 163	0,2%	169 398	-0,2%
Coût unitaire - Scanner	169 430	-0,2%	170 131	0,2%
Coût unitaire – Biologie pour LEN + PEM	169 455	-0,2%	170 106	0,2%
% patientes avec doxorubicine	169 586	-0,1%	170 011	0,1%
% de patientes sans traitement de 2L – LEN + PEM	169 914	0,1%	169 652	-0,1%
% de patientes sans traitement de 3L – LEN + PEM	169 906	0,1%	169 664	-0,1%
Coût unitaire – Biologie pour TPC	169 684	-0,1%	169 877	0,1%
Coût de fin de vie	169 853	0,0%	169 708	0,0%
Age	169 780	0,0%	169 780	0,0%

Source : dossier technique de l'industriel

4.2.2.4. Présentation des principaux résultats de l'analyse complémentaire à 15 ans

Tableau 29. Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse complémentaire sur un horizon temporel de 15 ans)

Stratégie	Année de vie			QALYs			
	SSP	SPP	Total	SSP	SPP	EI	Total
LEN+PEM	1,09	1,39	2,48	0,94	1,14	-0,04	2,03
TPC	0,55	0,93	1,48	0,48	0,76	-0,01	1,22

EI : Evènement Indésirable ; QALY : année de vie ajustée sur la qualité de vie liée à la santé ; SSP : Survie sans progression ; SPP : Survie post-progression ; TPC : Chimiothérapie au choix de l'investigateur
 Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 30. Résultat de l'analyse des dominances (analyse complémentaire sur un horizon temporel de 15 ans)

Stratégie	Coût total (€)	AVG	QALY	Δ			RDCR	
				Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	Coût/Efficacité	Coût/Utilité
TPC	31 249 €	1,48	1,22	-	-	-	-	-
LEN+PEM	153 642 €	2,48	2,03	122 393 €	1,00	0,81	122 484 €/AVG	150 921 €/QALY

QALY : année de vie ajustée sur la qualité de vie ; AVG : année de vie gagnée ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.
 Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 31. Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation (analyse complémentaire sur un horizon temporel de 15 ans)

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'analyse de référence
			LEN PEM	+ TPC	LEN PEM	+ TPC		
Horizon temporel	Horizon temporel de 15 ans	10 ans	151 648 €	30 917 €	1,90	1,19	169 780 €	+12,5%
Taux d'actualisation	2,5% par an	0% par an	158 955 €	32 188 €	2,20	1,28	137 728 €	-8,7%
		4,5% par an	149 859 €	30 579 €	1,91	1,81	161 495 €	+7,0%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 32. Synthèse des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (sur un horizon temporel de 15 ans)

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'AR
			LEN PEM	+ TPC	LEN PEM	+ TPC		
Extrapolation de l'effet traitement	Pas de perte de l'effet traitement	Perte d'effet traitement à 24 mois	148 914 €	31 249 €	1,71	1,22	238 166 €	+57,8%
		Perte d'effet traitement à 100 mois	153 558 €	31 249 €	2,01	1,22	154 670 €	+2,5%
		Perte graduelle d'effet traitement à 24 mois	153 076 €	31 249 €	1,97	1,22	161 753 €	+7,2%

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'AR
			LEN + PEM	TPC	LEN + PEM	TPC		
		Perte graduelle d'effet traitement à 100 mois	153 624 €	31 249 €	2,03	1,22	151 951 €	<1%
Extrapolation des données de SG	Modèle log-logistique pour les deux traitements	Modèle log-normal pour les deux traitements	154 801 €	31 207 €	2,15	1,21	132 178 €	-12,4%
		Modèle log-logistique pour TPC et modèle log-normal pour LEN+PEM	154 801 €	31 249 €	2,15	1,22	132 920 €	-11,9%
Extrapolation des données de SSP	Modèle gamma généralisée pour les deux traitements	Modèle log-normal pour les deux traitements	154 938 €	31 356 €	2,03	1,22	151 793 €	< 1%
		Modèle log-logistique pour les deux traitements	153 458 €	31 316 €	2,03	1,22	150 175 €	< 1%
		Modèle gamma généralisée pour TPC et modèle log-logistique pour LEN+PEM	153 458 €	31 249 €	2,03	1,22	150 619 €	< 1%
		Modèle par morceau	164 955 €	31 168 €	2,04	1,22	164 297 €	+8,9%
TTD	Lenvima : Modèle individuel gompertz Pembrolizumab : Modèle individuel weibull TPC : Modèle individuel gamma généralisé	2ème meilleur modèle : Lenvima : Modèle individuel log-logistique Pembrolizumab : Modèle individuel gamma généralisé TPC : Modèle individuel weibull	153 766 €	31 259 €	2,03	1,22	151 068 €	< 1%
Durée de traitement	Extrapolation des TTD	Durée de traitement approchée par la SSP avec règle d'arrêt à 24 mois pour pembrolizumab	155 862 €	31 249 €	2,03	1,22	153 784 €	+1,9%
Données d'utilités	SSP : 0,863 Post-progression : 0,816 EI : -0,022	Utilisation du modèle incluant le temps jusqu'au décès	153 642 €	31 249 €	1,99	1,15	146 661 €	-2,8%
		Inclusion de l'ajustement sur âge des patientes	153 642 €	31 249 €	2,03	1,22	151 436 €	< 1%
		Données de désutilités issues de la littérature	153 642 €	31 249 €	1,20	1,96	160 157 €	+6,1%

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'AR
			LEN + PEM	TPC	LEN + PEM	TPC		
Traitements post-progression	Inclus	Exclus	152 709 €	20 790 €	2,03	1,22	162 667 €	+7,8%
		Proportion de patientes avec traitement post-progression similaire entre les deux bras 48,6% en 2L 29,3% en 3L	153 933 €	29 324 €	2,03	1,22	153 652 €	+1,8%
		Non prise en compte de LEN+PEM en 2L/3L	153 642 €	22 695 €	2,03	1,22	161 469 €	+7,0%
		Gemcitabine uniquement	154 347 €	23 525 €	2,03	1,22	161 315 €	+6,9%
EI	EI tous grades inclus dans l'analyse	Inclusion seulement des grades 3-4	152 568 €	30 644 €	2,07	1,23	145 645 €	-3,5%
		Coût au 1er cycle	150 535 €	30 626 €	2,03	1,22	147 857 €	-2,0%
		Exclusion des EI	149 574 €	29 348 €	2,07	1,23	143 030 €	-5,2%
Proportion de doxorubicine dans le bras TPC	Données du CSR : 74 %	50 / 50 %	153 642 €	32 088 €	2,03	1,22	149 887 €	<1%
		100 % paclitaxel	153 642 €	33 835 €	2,03	1,22	147 732 €	-2,1%
		100 % doxorubicine	153 642 €	30 340 €	2,03	1,22	152 041 €	<1%
Caractéristiques des patientes	Age : données du CSR (63,5 ans)	Age des patientes françaises : 68,3 ans	153 642 €	31 249 €	2,03	1,22	150 921 €	-
Valorisation du lenvatinib	Posologie : 20mg/day Prix estimé par : -50% de boîte de 4mg -50% de boîte de 10mg	Posologie observée dans l'essai et prise en compte du conditionnement le plus pertinent	142 906 €	30 616 €	2,03	1,22	138 464 €	-8,3%
	Perte de reliquat : 100%	Perte de reliquat : 0%	151 912 €	31 249 €	2,03	1,22	148 787 €	-1,4%
	200 mg toutes les 3 semaines	400 mg toutes les 6 semaines	152 517 €	31 249 €	2,03	1,22	149 534 €	<1%

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Coût total		QALY total		RDCR	% de variation par rapport à l'AR
			LEN + PEM	TPC	LEN + PEM	TPC		
Posologie du pembrolizumab		50% de patientes avec 200 mg toutes les 3 semaines 50% de patients avec 400 mg toutes les 6 semaines	153 080 €	31 249 €	2,03	1,22	150 227 €	<1%
Intensité de dose	95,78% pour pembrolizumab 98,99% pour doxorubicine 99,47% pour paclitaxel	100% pour tous les traitements	157 134 €	31 528 €	2,03	1,22	154 883 €	+2,6%
Patientes débutant le traitement	98,78% pour LEN+PEM 93,27% pour TPC	100% pour tous les traitements	155 237 €	31 619 €	2,03	1,22	152 364 €	< 1%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 33. Analyse de sensibilité probabiliste, population totale (sur un horizon temporel de 15 ans)

	Coûts totaux	QALY (Total)	Coût incrémental (€)	QALY incrementale	RDCR (€/QALY)
Résultats déterministes					
TPC	31 249 €	1,22	-	-	-
LEN+PEM	153 642 €	2,03	122 393 €	0,81	150 921 €
Résultats probabilistes					
TPC	31 251 €	1,22			
LEN+PEM	152 329 €	2,03	121 078 €	0,81	149 455 €

Source : dossier technique de l'industriel

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	60
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	61

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 7 décembre 2021, mis à jour le 5 avril 2022) ;
- Rapport technique « Efficience » (version 7 décembre 2021, mis à jour le 5 avril 2022) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 8 décembre 2021)

- Réponses aux questions techniques adressées le 5 avril 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

ANALYSE DE L'EFFICIENCE

CONTEXTE

1. Pouvez-vous confirmer que le chiffre de population rejointe à 5 ans (1442 patientes) correspond bien à une population rejointe cumulée à 5 ans ou nous fournir le chiffre corrigé le cas échéant
-

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

Horizon temporel

2. Pouvez-vous nous fournir les simulations complètes du modèle à un horizon temporel de 10 ans (analyses déterministe, probabiliste et en scénario) ?
-

CHOIX DE MODELISATION

Evènements intercurrents

3. Pouvez-vous indiquer dans le tableau 34 page 74 quels évènements indésirables ont été intégrés dans la modélisation et indiquer succinctement la prise en charge attendue des EI de grade 3-4 non intégrés dans la modélisation ?

Extrapolation

4. Vous indiquez pour la SSP « l'inspection visuelle des courbes de risques instantanés montre une tendance similaire dans les deux bras de croissance puis de décroissance des risques notamment pour la SSP » (page 63). Pouvez-vous discuter l'opportunité de choisir un modèle en 2 morceaux ?
 5. Pouvez-vous justifier de ne pas avoir retenu la même fonction paramétrique pour les deux bras de traitement pour la SSP d'une part et pour la SG d'autre part notamment au vu des analyses de sensibilité menées sur l'extrapolation de la SG avec le 2e meilleur modèle et des données disponibles ?
 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 méthodologique page 57) ?
 7. Pouvez-vous nous indiquer si l'extrapolation de la durée de traitement par doxorubicine peut conduire à dépasser la dose maximale de 550 mg/m² ?
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

8. Pouvez-vous nous communiquer le rapport d'analyse sur l'estimation des utilités et notamment le détail et la définition des variables introduites dans le modèle mixte à mesures répétées ainsi que les équations de sortie du modèle ?

9. Pouvez-vous nous préciser l'unité de mesure des durées moyennes mentionnées dans le tableau 42 et indiquer les « pertes de QALY associées » ?
10. Pouvez-vous détailler davantage l'application des décréments d'utilité dans le modèle, en particulier lorsque l'EI dure plus longtemps que la durée d'un cycle, et confirmer que vous faites l'hypothèse que tous les EI sont associés au même décrement d'utilité ?
11. Pouvez-vous préciser la source des données de décréments d'utilité issues de la littérature pour chaque EI utilisée en analyse de sensibilité ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

12. Pouvez-vous discuter l'impact attendu de ne valoriser qu'une consultation d'oncologue toutes les 3 semaines pour le suivi de la maladie, alors que la proportion de patientes en suivi diffère entre les 2 bras de traitement et le cas échéant tester en analyse de sensibilité une variation plus importante du coût de suivi (se rapprochant davantage du coût de la prise en charge attendue) ?
13. Pouvez-vous
 - préciser le calcul des coûts des traitements post-progression, et en particulier indiquer si le nombre de jours de traitement correspond aux observations de l'essai 309,
 - préciser comment ce coût est intégré dans le modèle,
 - et discuter du recul sur la prise en charge post-progression (la part des traitements post-progression observée dans l'essai par rapport à la part des traitements attendus en pratique courante) ?
14. Pouvez-vous expliquer la pertinence du calcul de la part de patientes ne recevant pas de traitement ultérieur et indiquer si cette donnée est utilisée dans la modélisation ?
15. Pouvez-vous préciser le titre du tableau 55, les unités utilisées et le mode de calcul du coût de prise en charge ?

VALIDATION

16. Pouvez-vous réaliser une validation externe des données du bras « chimiothérapie » à partir d'une cohorte française ?
17. Pouvez-vous nous indiquer si des sources sont disponibles pour évaluer la validité croisée du modèle ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

18. Pouvez-vous nous fournir les résultats détaillés des analyses de sensibilité (nombre de QALY, d'année de vie et coûts totaux) ?
19. Pouvez-vous discuter le résultat du scénario 4 compte-tenu du faible écart observé sur les critères d'ajustement AIB/BIC ?

PRESENTATION DES RESULTATS

20. Pouvez-vous nous fournir une 3ème analyse de sensibilité déterministe sur le prix de l'association, d'un ordre de grandeur plus important que les analyses fournies ?

21. Pouvez-vous nous fournir l'équation reliant le prix de lenvatinib au RDCR ($RDCR = a \times \text{prix} + \text{constant}$) ainsi que le graphique correspondant ?
 22. Pouvez-vous préciser dans le tableau 69 les résultats en termes de coûts totaux et de nombre de QALY ?
 23. Pouvez-vous nous fournir le tableau des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres du modèle ?
-

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée.

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Contexte administratif*	7
Tableau 3. Contexte clinique	8
Tableau 4. Essais cliniques en cours	9
Tableau 5. Caractéristiques de la population simulée	33
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des patientes de l'étude 309 par rapport à des données issues d'une base de données de patientes françaises	33
Tableau 7. Arrêts de traitement observés dans l'essai 309	34
Tableau 8. Questionnaires et taux de complétion de l'étude 309	35
Tableau 9. Prix PPTTC des traitements et prix incluant l'honoraire de dispensation	36
Tableau 10. Intensité de dose de lenvatinib utilisée en analyse de sensibilité	36
Tableau 11. Coût par prescription pour le pembrolizumab	37
Tableau 12. Valorisation des coûts d'administration des molécules administrées en IV	37
Tableau 13. Coût unitaire d'une consultation chez l'oncologue	37
Tableau 14. Coûts unitaires des examens d'imagerie	37
Tableau 15. Coûts unitaires des examens de biologie et forfaits	38
Tableau 16. Coût journalier des traitements post-progression	38
Tableau 17. Coût total des traitements post-progression	39
Tableau 18. Coûts individuels des EI sélectionnés	39
Tableau 19. Occurrence par cycle des EI du modèle	40
Tableau 20. Coûts de transport	42
Tableau 21. Coût des traitements de fin de vie	42
Tableau 22. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle	42
Tableau 23. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (pour exemple)	45
Tableau 24. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse à 10 ans)	46
Tableau 25. Analyse de sensibilité sur les choix structurants et sur les choix de modélisation	46
Tableau 26. Données d'entrée des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres	48
Tableau 27. Synthèse des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation	51

Tableau 28. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres	53
Tableau 29. Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse complémentaire sur un horizon temporel de 15 ans)	54
Tableau 30. Résultat de l'analyse des dominances (analyse complémentaire sur un horizon temporel de 15 ans)	55
Tableau 31. Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation (analyse complémentaire sur un horizon temporel de 15 ans)	55
Tableau 32. Synthèse des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (sur un horizon temporel de 15 ans)	55
Tableau 33. Analyse de sensibilité probabiliste, population totale (sur un horizon temporel de 15 ans)	58

Références bibliographiques

- 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
- Commission des comptes de la Sécurité Sociale. (2016). *Les Comptes de la Sécurité Sociale - Résultats 2015 - Prévision 2016*.
- EISAI. (Rapport clinique du 22/02/2021). *E7080-G000-309. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer*.
- IGAS. (2018, avril). *Rapport IGAS 2017-161R. Evaluation de l'application de la loi du 2 février 2016 sur la fin de vie*. Récupéré sur https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-161R_Tome_1_.pdf
- IQVIA. (2021). Etude Oncology Dynamics, France. Corpus Uteri.
- Kantar Health. (2020). Etude sur le cancer de l'endomètre, EU5.
- Knott et al. (2021). Demographics and Survival Outcomes in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Following Platinum-Based Doublet in the English Real-World Setting.
- Latimer NR. (2013, août). Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making* 33(6), pp. 743-54.
- Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, & Watkins J. (2006, septembre 18). Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 95(6), pp. 683-90.
- Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, & Cohn AL. (2019, mai). Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 20(5), pp. 711-8.
- Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, & Nuijten M. (2010, janvier 5). Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer* 102(1), pp. 80-6.
- NICE. (2013). DSU Technical support document. Document 14. . *Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide*.

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
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
DSU	Décision support unit
ECOG	Échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evènement indésirable
ENC	Etude nationale des coûts
GHM	Groupe homogène de malade
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
HT	Hors taxe
ITT	Intention de traiter
J.O.	Journal officiel
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
MMR	Réparation des mésappariements (statut dMMR= réparation des mésappariements déficiente, statut PMMR = réparation des mésappariements compétente)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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
TNB	Table nationale de biologie
TPC	Chimiothérapie au choix de l'investigateur
TTC	Toutes taxes comprises
TTD	Durée de traitement

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

