



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# KEYTRUDA (pembrolizumab)

Patients adultes et pédiatriques dans le lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement

Validé par la CEESP le 14 décembre 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>9</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>12</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	27
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	31
<b>4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>33</b>
4.1. Modélisation	33
4.1.1. Population simulée	33
4.1.2. Estimation des courbes de survie	35
4.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	41
4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	45
4.2.1. Méthode d'estimation	45
4.3. Mesure et valorisation des coûts	46
4.3.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts	46
4.3.2. Validation	57
4.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	59
4.4.1. Résultats dans l'analyse de référence	59
4.4.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	62
4.4.3. Analyses complémentaires	87
<b>5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>88</b>
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	88
5.2. Méthode et hypothèses	90
5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	95
5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	95
5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	104

<b>Table des annexes</b>	<b>106</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>112</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>116</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>118</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – décembre 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

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

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 09/03/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 240 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 1 296,29 € HT pour 50 mg et 2 592,59 € HT pour 25 mg/ml (J.O. du 22/11/2019).

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée par rapport au brentuximab vedotin (ASMR III) ;
- un RDCR de 39 990 €/QALY versus ADCETRIS (brentuximab vedotin) – **invalidé par la CEESP** – au prix de 5 294,09 € PPTTC (dose fixe de 200 mg par administration) retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de 5 294,09 € PPTTC (dose fixe de 200 mg par administration) retenu dans la modélisation.

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

L'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le cancer du sein, le cancer de l'endomètre et le carcinome à cellules rénales.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française France Lymphome Espoir a été transmise à la HAS en septembre 2017. Cette contribution se fonde sur un questionnaire adressé aux patients atteints d'un lymphome de Hodgkin et aux aidants. Elle met en avant un impact de la maladie sur la vie active quotidienne et professionnelle (capacités à faire de l'exercice et à travailler), sur la vie sociale et affective, psychologique (difficulté à se projeter dans l'avenir), accentué par un impact sur l'entourage familial. Le pembrolizumab permettrait une amélioration de la qualité de vie tout en étant associé à une bonne tolérance par rapport aux traitements antérieurs.

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

L'industriel indique que l'objectif est d'analyser l'efficience du pembrolizumab par rapport aux stratégies thérapeutiques cliniquement pertinentes dans la prise en charge des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

Cependant l'analyse proposée ne répond pas à cet objectif et semble être plus restreinte. L'objectif de l'évaluation proposée est d'analyser l'efficience du pembrolizumab en 3<sup>e</sup> ligne de traitement (après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement) et pas en 3<sup>e</sup> ligne **et plus**.

#### 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 analysée soulève une réserve majeure portant sur l'application d'un différentiel d'utilité entre les traitements même après arrêt de traitement.

Le dossier présente également 6 réserves importantes et 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

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

Le RDCR du pembrolizumab *versus* brentuximab vedotin estimé par l'industriel à 39 990 €/QALY est invalidé. L'analyse soulève une réserve majeure en raison de l'application et de l'extrapolation après arrêt de traitement d'un différentiel des valeurs d'utilité entre les traitements comparés dans l'état pré-progression sans argumentation recevable pour les effets à moyen et long terme, et d'une incohérence de l'estimation du score d'utilité associé à l'état post-progression par rapport à celui associé au bras BV dans l'état pré-progression (0,769 vs 0,764). L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est accentué par le fait d'être appliqué sur un horizon temporel de 20 ans avec l'hypothèse d'une rémission sur le long terme. Ce choix est de plus favorable au pembrolizumab puisque l'application de scores d'utilité identiques dans l'état de santé pré-progression aux deux bras de traitement augmente le RDCR de 616%.

L'évaluation soumise permet de dégager des enseignements généraux sur l'efficience du traitement :

- Il est fait l'hypothèse que les résultats de l'essai KEYNOTE-204 étudiant la population des adultes sont transposables à ceux de la population pédiatrique (35 patients par an parmi les 240 patients dans l'essai). Ainsi, compte tenu de la non-disponibilité des données, l'analyse de l'efficience chez la population pédiatrique âgée de 3 ans et plus repose sur les données issues de la population adulte, et est associée à une forte incertitude.
- La transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celles de la population susceptible d'être traitée en pratique clinique française n'est pas assurée : la proportion de patients

en échec d'une GCS vs celle après au moins deux traitements quand la GCS n'est pas une option en pratique courante française est différente de celle de l'essai. L'utilisation des proportions observées en pratique courante française augmente le RDCR de 81%.

- Les durées de traitements retenues, selon le RCP ou à partir de l'essai clinique KN-204 impactent fortement les résultats de l'analyse.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de la présente analyse est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur le marché français, en monothérapie, dans « le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement ».

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

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes portant sur :

- le recours à une hypothèse selon laquelle [REDACTED] des patients pour lesquels une GCS autologue n'est pas une option de traitement ne recevraient que des soins palliatifs et aucun traitement médicamenteux (patients en 3<sup>e</sup> ligne inéligibles à une GCS autologue des patients) peu argumentée ni discutée, qui semble sous-estimer l'impact budgétaire.
- la répartition des traitements post-progressions issue de l'essai pivot repondérée suite à l'exclusion des traitements non disponibles en France. Les patients ne recevant pas de traitement ultérieur ont également été pris en compte dans cette nouvelle répartition, sans justification de la part de l'industriel ;
- Les durées de traitements retenues, selon le RCP ou à partir de l'essai clinique KN-204 impactent fortement les résultats de l'analyse.

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

L'impact budgétaire lié à l'arrivée de pembrolizumab en monothérapie dès la 3<sup>e</sup> ligne de traitement est estimé dans l'analyse de référence à [REDACTED] € en année 1, [REDACTED] € en année 2 et [REDACTED] € en année 3 soit [REDACTED] € cumulés sur 3 ans dans l'indication évaluée. Dans cette indication, le nombre de patients traités par pembrolizumab s'élève à [REDACTED] sur 3 ans pour un total de 727 patients traités tous traitements confondus.

Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans pembrolizumab versus [REDACTED] d'euros dans le scénario avec pembrolizumab, correspondant à une augmentation des coûts totaux de 2%.

Les principaux éléments qui peuvent modifier cet impact budgétaire sont :

- L'utilisation des durées de traitement avec règle d'arrêt à 2 ans pour pembrolizumab et 48 semaines pour BV conformément aux RCP de ces produits augmente l'impact budgétaire de 485% ;
- L'exclusion des traitements post-progression augmente l'impact budgétaire de 321%.
- Une diminution du prix de pembrolizumab de 50% induit une diminution de l'impact budgétaire de 1 876%.

Au vu de ces éléments, l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'efficacité n'est pas démontrée en raison d'une réserve méthodologique majeure invalidant l'analyse coût-utilité ;
- Dans l'analyse coût-efficacité, sous l'hypothèse d'une absence d'effet de traitement sur la survie globale pour les comparateurs en analyse de référence, aucun bénéfice n'est attendu en termes d'années de vie gagnées chez les patients traités par pembrolizumab par rapport aux patients traités par brentuximab vedotin. Avec un coût total pour le bras pembrolizumab supérieur au bras brentuximab vedotin sur un horizon temporel de 20 ans, le pembrolizumab est dominé par le brentuximab vedotin.
- D'après les hypothèses de l'industriel, l'introduction du pembrolizumab engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients.
- Le montant de l'impact budgétaire est probablement sous-estimé au regard des durées de traitements appliquées dans le modèle. En effet, la durée de traitement observée dans l'essai pour le bras brentuximab vedotin est supérieure à la durée maximale prévue dans le RCP, entraînant une hausse des coûts associés au bras brentuximab vedotin, et donc une sous-estimation de l'impact budgétaire de l'introduction du pembrolizumab.
- L'impact budgétaire à 3 ans du pembrolizumab attendu est compris entre [REDACTED] (en considérant une durée de traitement de la population ITT) et [REDACTED] d'euros (en considérant une durée de traitement spécifique pour chaque sous-groupe). Les postes de coûts associés spécifiquement au pembrolizumab (acquisition, administration et transport) représentent 96% de la dépense totale.

### 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 :

- Données de qualité de vie à plus long terme ;
- Durées de traitement en vie réelle ;
- Données d'efficacité sur la survie globale.

## 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	-	+	++
-----------------------	---	---	----

Choix structurants

Libellé de la réserve	-	+	++
Exclusion du comparateur nivolumab pertinent pour une partie de l'indication évaluée de l'analyse principale, sans aucune discussion. L'impact de ce choix n'a pas été mesuré dans une analyse de sensibilité.		+	
<b>Modélisation</b>			
Transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celles de la population susceptible d'être traitée en pratique clinique française non assurée.		+	
Hypothèse d'un maintien d'un effet de traitement après arrêt traitement sur la survie sans progression et sur le long terme non explicitée et non testée en analyse de sensibilité.		+	
Méthode d'extrapolation de la survie sans progression, qui modélise un plateau sur les courbes de survie, non suffisamment étayée par des données à long terme permettant de justifier ce choix. Hypothèse en faveur du pembrolizumab et avec un impact important sur le RDCR.		+	
Non prise en compte de la récurrence des événements indésirables	-		
Répartition des traitements post-progressions issue de l'essai pivot repondérée suite à l'exclusion des traitements non disponibles en France. Les patients ne recevant pas de traitement ultérieur ont également été pris en compte dans cette nouvelle répartition, sans justification de la part de l'industriel.		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Différentiel des valeurs d'utilité entre les traitements comparés dans l'état pré-progression appliqué et extrapolé après arrêt de traitement, sans argumentation recevable pour les effets à moyen et long terme, et incohérence de l'estimation du score d'utilité associé à l'état post-progression par rapport à celui associé au bras BV dans l'état pré-progression (0,769 vs 0,764). L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est accentué par le fait d'être appliqué sur un horizon temporel de 20 ans avec l'hypothèse d'une rémission sur le long terme.			++
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Probable sous-estimation des coûts de transport	-		
Choix d'une durée de traitement pour le bras BV issue de l'essai et appliquée en analyse de référence, non conservateur et dont l'impact sur les résultats est important.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Parts de marché</b>			
Recours à une hypothèse retenant que ■ des patients pour lesquels une GCS autologue n'est pas une option de traitement ne recevraient que des soins palliatifs et aucun traitement médicamenteux (Patients en 3 <sup>e</sup> ligne inéligibles à une GCS autologue des patients) peu argumentée ni discutée, qui semble sous-estimer l'impact budgétaire		+	
<b>Modélisation</b>			
Répartition des traitements post-progressions issue de l'essai pivot repondérée suite à l'exclusion des traitements non disponibles en France. Les patients ne recevant pas de traitement ultérieur ont également été pris en compte dans cette nouvelle répartition, sans justification de la part de l'industriel (identique à l'analyse de l'efficacité)		+	
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Probable sous-estimation des coûts de transport (identique à l'analyse de l'efficacité)	-		
Choix d'une durée de traitement pour le bras BV issue de l'essai et appliquée en analyse de référence, non conservateur et dont l'impact sur les résultats est important (identique à l'analyse de l'efficacité)		+	

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	KEYTRUDA (pembrolizumab) 200 mg toutes les 3 semaines, administré en perfusion intraveineuse
Laboratoire	MSD France
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 09/03/2021 En monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement.
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM En monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	-
ATU ou RTU	-
Prix publié au J.O.	1 296,29 € HT pour 50 mg (J.O. du 22/11/2019) 2 592,59 € HT pour 25 mg/ml (J.O. du 22/11/2019) Le coût de pembrolizumab modélisé est de 5 294,09 € PPTTC / dose fixe de 200 mg.
Population cible	Population cible : 240 patients par an en 2021
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne liée au coût d'acquisition : ████████ € TTC par patient
CA annuel	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros TTC en 2 <sup>ème</sup> année pleine de commercialisation
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : pris en charge Espagne : en cours Italie : en cours Royaume-Uni : en cours

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif de KEYTRUDA est le pembrolizumab. La dose de pembrolizumab recommandée en monothérapie est de 200 mg toutes les 3 semaines, soit 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes</p> <p>Le pembrolizumab anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (Programmed Death-1), un régulateur négatif de l'activité de défense anti-tumorale des lymphocytes T, et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2</p>
Pathologie concernée	<p>Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension dans des sites extra-ganglionnaires.</p> <p>Son incidence en France en 2018 est estimée à 2 127 nouveaux cas, dont 58% survenant chez l'homme, représentant plus de 10% de l'ensemble des nouveaux cas de lymphome.</p> <p>L'âge médian de survenue des LH est de 33 ans chez la femme et de 38 ans chez l'homme. Le LH présente toutefois deux pics d'incidence : le plus élevé (6,9 pour 100 000 pour les 2 sexes) survient chez l'adulte jeune (20-24 ans chez la femme et 25-29 ans chez l'homme) alors que le second est observé entre 80 et 84 ans dans les deux sexes et est plus élevé chez l'homme (5,4 pour 100 000) que chez la femme (2,6 pour 100 000).</p> <p>Près de 15% des patients diagnostiqués pour un LH en France en 2018 ont moins de 19 ans, représentant 313 patients.</p> <p>Le LHc est une hémopathie maligne de bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de plus de 85% tous stades au diagnostic confondus, celui-ci étant situé entre 91% et 94% pour les stades localisés (stade I/II) à 77% pour le stade disséminé (stade IV). Il diminue avec l'âge au diagnostic passant de 95% chez les sujets les plus jeunes à 42% pour les sujets ayant 75 ans ou plus.</p>
Prise en charge thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En 1<sup>er</sup> ligne : protocole de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivi d'une radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints pour les stades localisés</li> <li>– En 2<sup>ème</sup> ligne : la stratégie thérapeutique dépend des facteurs pronostiques (rechute &lt;12 mois suivant la fin du traitement, stade avancé, symptôme B, âge du patient, 2L de chimiothérapie), qui vont permettre de définir si un patient est éligible ou non à une GCS<sup>1</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients éligibles à une GCS, le traitement repose sur des protocoles de polychimiothérapies suivies d'une GCS autologue. Les associations IGEV (ifosfamide, gemcitabine et vinorelbine), DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) ou ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide) avant autogreffe sont généralement proposées, mais sans consensus formel. Depuis le 17 juin 2020, le BV (ADCETRIS) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) par l'ANSM dans le traitement du LH en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement avant une GCS autologue, en association à la chimiothérapie standard. Le BV est également indiqué chez les patients à risque accru de récurrence ou de progression après une GCS autologue. Ces patients ont été définis par la CT ceux ayant un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, ou une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-GCS autologue.</li> <li>• Chez les patients inéligibles à une GCS, des chimiothérapies moins intensives sont proposées pouvant être associées à du BV.</li> </ul> </li> <li>– En 3<sup>ème</sup> ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute après GCS autologue ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par le BV est recommandé, préférentiellement chez les patients non précédemment traités par ce médicament.</li> </ul> <p>La prise en charge des enfants et des adolescents atteints de LHc est similaire à celle des adultes.</p>

<sup>1</sup> L'inéligibilité à la greffe est classiquement définie par un âge lors de la greffe de plus de 70 ans et/ou certaines comorbidités (pathologies cardiaques [coronaropathie ou insuffisance cardiaque], insuffisance respiratoire ou insuffisance rénale). A noter également que dans certaines situations, le LHc est réfractaire et une réponse aux traitements antérieurs satisfaisante pour permettre une GCS n'a pas pu être obtenue. Ce type de patients est dans une situation d'inéligibilité à la greffe réversible si une nouvelle ligne de traitement de rattrapage est efficace.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

KEYTRUDA est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne de traitement :

- après échec d'une GCS autologue ;
- après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Cancer de l'œsophage 1ère ligne</b>	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590)	En cours d'évaluation par la HAS
<b>Cancer du sein triple négatif métastatique 1L</b>	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (KEYNOTE-355)	Avis positif CHMP le 16/09/2021
<b>Cancer de l'endomètre avancé</b>	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer (KEYNOTE-775)	En cours d'évaluation par l'EMA
<b>Carcinome à cellules rénales (CCR) avancé</b>	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (KEYNOTE-581)	En cours d'évaluation par l'EMA

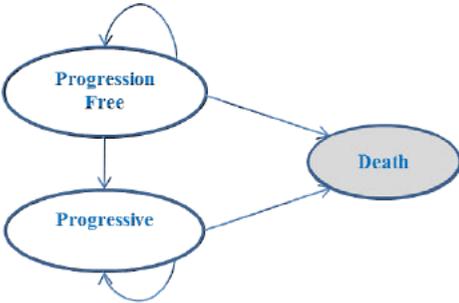
## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Evaluer l'efficacité du pembrolizumab par rapport aux stratégies thérapeutiques cliniquement pertinentes dans la prise en charge des patients de l'indication en France.	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent à l'AMM obtenue et à la demande de remboursement.  Cependant l'analyse proposée ne répond pas à cet objectif et semble être plus restrictive. L'objectif de l'évaluation proposée est d'analyser l'efficacité du pembrolizumab en 3 <sup>e</sup> ligne de traitement uniquement (après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement). Aucune discussion n'est portée sur les lignes ultérieures.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : analyse coût-utilité et analyse coût-efficacité	En raison des données de survie globale immatures associées aux bras de traitements, une efficacité équivalente est considérée entre les deux bras de traitement. Selon l'industriel, l'analyse coût-efficacité serait donc non informative. D'après les recommandations de la HAS, il est précisé qu'en cas d'absence de démonstration scientifique d'un facteur de corrélation, l'analyse de référence retient l'hypothèse d'une absence de différence de survie entre l'intervention évaluée et ses comparateurs. Ainsi, ce choix a été retenu dans l'analyse de référence et les résultats de l'analyse coût-efficacité restent informatifs, même si cela limite l'interprétation de l'efficacité.	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : collective (Assurance Maladie et reste à charge patients)	Acceptable	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : durée déterminée de 20 ans <i>Analyses de sensibilité : 10 et 40 ans (RDCR +30% et -10% respectivement)</i>	L'horizon temporel retenu est long au regard des données de survie disponibles dans l'EPAR de pembrolizumab (taux de survie à 3 ans d'environ 30%).  Toutefois, il est acceptable compte-tenu de l'âge médian et moyen des patients de l'essai KN-204 (35 ans et 41,4 ans respectivement) et semble justifié en cas de rémission à long terme pour une partie de la population.	Pas de réserve
<b>Actualisation</b> : 2,5%	Conforme	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : 0% et 4% (RDCR -12% et +6% respectivement)</i></p>		
<p><b>Population d'analyse :</b> population de l'indication, soit les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement.</p> <p>Hypothèse simplificatrice retenue par l'industriel que les résultats de l'essai KN-204 portant sur la population adulte sont transposables à la population pédiatrique. Il s'agit de l'approche retenue par l'EMA.</p> <p><b>Sous-population d'analyse (exploratoire) :</b> patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue, en 3<sup>e</sup> ligne de traitement.</p>	<p>L'industriel justifie la transposabilité des résultats de l'essai KN-204 conduite chez les adultes à la population pédiatrique conformément à l'approche retenue par l'EMA dans son évaluation et compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– De l'histoire naturelle de la maladie similaire entre la population adulte et la population pédiatrique, selon l'EMA « La continuité de la maladie du LH classique entre les patients de moins de 18 ans et ceux de plus de 18 ans confère au LH classique le fait qu'il s'agit essentiellement de la même maladie chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Ceci est souligné par les mêmes facteurs pronostiques associés au succès du traitement tels que le stade avancé de la maladie, la présence de symptômes B, une maladie volumineuse, l'ESR, l'hématocrite et la réponse à la chimiothérapie initiale » ;</li> <li>– Des options thérapeutiques similaires ;</li> <li>– Une similarité en termes d'efficacité pharmacologique et d'innocuité du pembrolizumab : en effet, le taux de réponse globale entre les essais KN051 et KN204 étaient similaires. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'essai KN051 : 42,9% selon les critères de l'IWG chez les 7 patients de la cohorte dédiée aux patients atteints d'un LHC en rechute ou réfractaire (et de 66,7% selon les critères RECIST 1.1 chez les 15 patients atteints d'un LH inclus dans la cohorte de patients atteints d'une tumeur solide PD-L1 positive et autre lymphome).</li> <li>• Dans l'essai KN204, 65,6% selon le critère de l'IWG dans le groupe pembrolizumab.</li> <li>• Une tolérance similaire</li> </ul> </li> </ul> <p>Cette approche est donc acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Options comparées</b></p> <p><b>Intervention évaluée</b> : KEYTRUDA (pembrolizumab)</p> <p><b>Comparateurs</b> : ADCETRIS (brentuximab vedotin, BV)</p> <p>ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LHC en rechute ou réfractaire chez l'adulte après une GCS autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement, soit à partir de la 3<sup>e</sup> ligne de traitement.</p> <p>Pour la sous-population exploratoire, le comparateur intégré est identique à celui de l'analyse de référence.</p>	<p>En analyse de référence, ne retenir que brentuximab vedotin (ADCETRIS) comme comparateur cliniquement pertinent de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication de l'AMM est acceptable.</p> <p>Le nivolumab, comparateur pertinent pour une partie de l'indication n'a pas été inclus en analyse de référence. Ce traitement est indiqué dans le traitement du LHC en rechute et réfractaire après une GCS autologue et d'un traitement par BV (soit en 4<sup>e</sup> ligne). Sa non-inclusion n'a pas été discutée par l'industriel, ni explorée en analyse de sensibilité. Ce choix n'est pas justifié et son impact est inconnu. L'industriel ne discute pas non plus de la pertinence de distinguer les lignes de traitements au vu des comparateurs recommandés qui diffèrent en fonction des lignes de traitement.</p>	<p>Importante</p>
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : population ITT de l'essai KEYNOTE-204 (KN-204) incluant 304 patients et utilisation des caractéristiques des patients français de l'essai KN-204 (n=24) dont l'âge moyen est de 54,5 ans et l'âge médian de 56 ans, le poids moyen de 76,6 kg et la surface corporelle moyenne de 1,90m<sup>2</sup>.</p> <p>Les <b>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</b> et <b>Tableau 7</b> représentent les caractéristiques des patients.</p> <p><b>Analyse de la représentativité</b> : comparaison des caractéristiques des populations suivantes (<b>Tableau 8</b>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude de Deau et al. (Deau B, 2018)</li> <li>- Etude Perrot et al. (Perrot A, 2016)</li> <li>- Etude de Roche et al. (Roche L, 2013)</li> <li>- Etude de Garciaz et al. (Garciaz S, 2016)</li> </ul>	<p>La population simulée de l'essai clinique ne correspond pas exactement au libellé de l'indication. La transposabilité entre la population de l'essai et de l'indication est justifiée par l'industriel par le fait qu'en médiane les patients inclus dans la population ITT de l'étude KN-204 ont reçu 2 lignes de traitement au préalable. Toutefois, dans le bras pembrolizumab, les patients ont reçu en médiane 2 lignes de traitement préalablement versus 3 dans le bras BV. 27 patients auraient reçu une seule ligne de traitement au préalable.</p> <p>La transposabilité de la population simulée dans la modélisation à la population en pratique courante ne semble pas assurée car :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients français de l'essai clinique sont plus âgés que la population ITT ; mais l'âge des patients de la population ITT semble néanmoins proche des études françaises renseignées pour la transposabilité de la population simulée ;</li> <li>- la proportion de patients en échec d'une GCS vs après au moins 2 traitements quand la GCS n'est pas une option en vie réelle est différente de celle de l'essai. L'impact sur le RDCR est important : lorsque les proportions sont issues de la pratique courante française le RDCR augmente de 81%.</li> </ul> <p>La transposabilité des patients de l'essai aux patients français n'est donc pas assurée.</p>	<p>Importante</p>
<p><b>Modèle</b> : Modèle de survie partitionnée de type aire sous la courbe, incluant 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression</li> <li>- Survie post-progression</li> </ul>	<p>Le choix d'un modèle de survie partitionnée est recevable au regard de l'histoire de la pathologie, des données disponibles et des hypothèses retenues dans le modèle (cf. données de SG non disponibles).</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>– Décès</p>  <pre> graph TD     PF(Progression Free) --&gt; P(Progressive)     P --&gt; PF     PF --&gt; D(Death)     P --&gt; D   </pre>	<p>Considérer la greffe de cellules souches comme un événement intercurrent (impact sur les coûts uniquement) et non comme un état de santé est recevable compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Des résultats de l'essai KEYNOTE-204 : la proportion de patients ayant reçu une GCS en pré-progression, était faible et similaire entre les deux bras de traitement. La majorité des patients qui ont reçu une GCS l'ont reçue en post-progression. Leur proportion était également équilibrée entre les deux bras : 53,5 % ont reçu une GCS en post-progression dans le bras pembrolizumab contre 57,8 % pour le bras BV</li> <li>– De l'analyse de la survie sans progression en censurant les patients greffés qui a permis de démontrer qu'aucun impact de la greffe sur le bénéfice clinique n'est attendu au regard des HR proches et des intervalles de confiance superposables entre cette population et la population ITT. En effet, l'analyse de la survie sans progression censurant les patients greffés estime un HR de 0,63 (IC95% : 0,45, 0,88) significativement en faveur du bras pembrolizumab (<math>p = 0,00328</math>). Le HR de la population ITT était de HR=0,65 (IC95% [0,48 ; 0,88] ; <math>p=0,00271</math>).</li> <li>– Des scores d'utilité calculés sur l'ensemble de la population (full analysis set ou FAS). L'impact de le GCS sur la qualité de vie a donc été directement pris en compte dans l'estimation du score d'utilité spécifique à l'état de santé pré-progression.</li> </ul>	
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables</b> : EI de grade 3 à 5 observés dans l'essai clinique KEYNOTE-204, modélisés au premier cycle en une fois. Impact sur l'utilité et les coûts.</p> <p><b>Arrêts de traitement</b> : durées de traitement observées dans l'essai KN-204</p> <p><b>Traitement post-progression</b> : traitements observés dans l'essai pivot KN-204 et ajustés selon les dires d'experts sollicités par l'industriel ; durées de traitement observées dans l'essai pivot KN-204 et en appliquant les règles d'arrêt de traitement selon les experts sollicités par l'industriel.</p> <p><b>Greffe de cellules souches</b> : impact sur les coûts</p> <p><i>Analyse de sensibilité : exclusion des effets indésirables (RDCR +0,35%), prise en compte des décrets d'utilité associés aux effets indésirables (RDCR +0,01%), exclusion de la ligne de traitement ultérieure en post-progression (RDCR +43%)</i></p>	<p>Cf. Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p>	<p>Cf. ci-dessous</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve				
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p><b>Durée de simulation</b> : 20 ans</p> <p><b>Cycles</b> : 1 semaine, avec correction de demi-cycle</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extrapolation indépendante des bras de traitement par des fonctions paramétriques ;</li> <li>– Extrapolation des données de SSP issues de l'essai clinique KN-204, par la méthode d'extrapolation en morceaux à partir de la semaine 26 ;</li> <li>– L'effet traitement relatif de la survie sans progression est supposé maintenu dans le temps ;</li> <li>– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps.</li> </ul>	<p>La durée des cycles est acceptable.</p> <p>L'hypothèse d'un maintien de l'effet du traitement après arrêt traitement et sur le long terme n'a pas été discutée. Aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été proposée afin d'explorer l'incertitude autour de ce choix. Une incertitude forte persiste donc sur ce choix.</p>	<p>Importante</p>				
<p><b>Méthodes d'estimation des courbes de survie</b></p> <p><b>Sources de données</b> : essai clinique KN-204</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les données de SSP : courbe de Kaplan-Meier de l'essai clinique KN-204</li> <li>– Les données de SG : étude de Chen et al. (Chen R, 2016)</li> </ul> <p><b>Extrapolation des données d'efficacité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tests de Chow utilisés pour examiner les ruptures de tendance dans les courbes de survie ;</li> <li>– Plusieurs méthodes d'extrapolation ont été testées, à savoir l'extrapolation entière depuis t=0 ; extrapolation en morceaux à 26 semaines ; extrapolation en morceaux à 52 semaines ;</li> <li>– Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique – hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée ;</li> </ul> <p>➔ Pour la survie sans progression (SSP)</p> <table border="1" data-bbox="152 1155 976 1283"> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1155 378 1219">Pembrolizumab</td> <td data-bbox="378 1155 976 1219">Extrapolation en morceaux à 26 semaines des données de l'essai pivot KN-204</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1219 378 1283">BV</td> <td data-bbox="378 1219 976 1283">Fonction d'extrapolation Gompertz pour les deux bras</td> </tr> </tbody> </table>	Pembrolizumab	Extrapolation en morceaux à 26 semaines des données de l'essai pivot KN-204	BV	Fonction d'extrapolation Gompertz pour les deux bras	<p>D'après les recommandations, le recours à un critère prédictif de la survie attendue n'est acceptable que si la preuve du caractère prédictif de ce critère de substitution est établie et forte. L'hypothèse retenue d'équivalence d'efficacité de la SG entre les traitements dans l'analyse de référence est en cohérence avec les données disponibles et les recommandations.</p> <p>L'extrapolation de la survie sans progression du bras pembrolizumab mais aussi du bras comparateur BV reposent sur la fonction donnant les résultats les plus optimistes. L'industriel justifie l'application de cette loi par la plausibilité clinique au long cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les experts cliniciens estiment qu'un plateau (qui traduirait une rémission à long terme) doit être observé entre 5 et 10 ans chez les patients recevant le traitement BV mais sans se positionner sur les lois d'extrapolation testées.</li> <li>– L'étude de Chen et al., seule étude présentant des données de suivi à long terme (médiane de suivi de 35,1 mois) permet de valider les simulations du bras BV, selon l'industriel. L'étude montre qu'après 5 ans de suivi, la proportion de patients dans l'état de survie sans progression est constante avec un taux de survie autour de 22% et semble se maintenir à 6 ans.</li> </ul> <p>L'étude de Chen et al. ne permet pas de justifier l'hypothèse d'une rémission à long terme puisqu'un plateau est observé uniquement entre 5,5 et 6 ans.</p> <p>Il s'agit d'une hypothèse forte reposant uniquement sur avis d'experts puisque l'industriel n'a fourni aucun argument sur la physiopathologie, l'histoire naturelle de la maladie, la pharmacologie malgré la demande formulée en échange technique.</p>	<p>Importante</p>
Pembrolizumab	Extrapolation en morceaux à 26 semaines des données de l'essai pivot KN-204					
BV	Fonction d'extrapolation Gompertz pour les deux bras					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve				
<p>→ Pour la survie globale (SG)</p> <table border="1" data-bbox="152 248 978 411"> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>Utilisation des données de l'étude Chen et al. : aucun effet de traitement sur la SG</td> </tr> <tr> <td>BV</td> <td>Fonction d'extrapolation log-normale pour les deux bras</td> </tr> </table> <p><i>Analyse de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– extrapolation de la SSP à 52 semaines avec une fonction Gompertz (RDCR -10%) ;</li> <li>– extrapolation de la SSP à 26 semaines avec une fonction Gamma généralisée (RDCR +16%) ;</li> <li>– extrapolation de la SSP à t0 avec une fonction Gompertz (RDCR +11%) ;</li> <li>– extrapolation de la SSP à t0 avec une fonction log-normale (RDCR +75%)</li> <li>– modélisation de la survie globale en utilisant les données de l'essai KN-087 (RDCR -17%)</li> </ul>	Pembrolizumab	Utilisation des données de l'étude Chen et al. : aucun effet de traitement sur la SG	BV	Fonction d'extrapolation log-normale pour les deux bras		
Pembrolizumab	Utilisation des données de l'étude Chen et al. : aucun effet de traitement sur la SG					
BV	Fonction d'extrapolation log-normale pour les deux bras					
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables :</b> sélection sur la fréquence des EI ayant une fréquence supérieure ou égale à 1% quel que soit le traitement dans l'essai clinique KEYNOTE-204.</p> <p><b>Durée de traitement :</b> données issues des durées de traitement observées dans l'étude KEYNOTE-204 (hypothèses de durées de traitement modélisées : 12,60 mois pour pembrolizumab et 6,27 mois pour brentixumab vedotin)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tests de Chow utilisés pour examiner les ruptures de tendance dans les courbes de survie ;</li> <li>– Extrapolation de la ToT à 52 semaines, reposant sur le meilleur ajustement statistique et l'inspection visuelle des courbes (loi log-normale retenue) ; intégrant également les règles d'arrêt de traitement, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pembrolizumab : durée maximale de 105 semaines (ou 35 cycles en continu)</li> <li>– BV : durée maximale de 105 semaines (ou 35 cycles)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Traitements post-progression :</b> répartition observée dans l'essai pivot KN-204 repondérée après exclusion des stratégies thérapeutiques non</p>	<p>Le seuil sélectionné pour intégrer les EI semble acceptable, toutefois, le pourcentage d'EI simulés par rapport à l'ensemble des EI de chacun des traitements n'est pas fourni, afin d'analyser dans quelle mesure la méthode d'estimation choisie reflète bien le profil de tolérance des traitements. La récurrence des EI n'a pas été prise en compte dans l'analyse.</p>	<p>Mineure</p>				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>pertinentes pour la pratique clinique française selon les experts sollicités par l'industriel.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : durée de traitement pour la population ITT avec règle d'arrêt de traitement à 104 semaine pour pembrolizumab et à 48 semaines pour BV (RDCR +82%), durées de traitements équivalentes aux SSP (BV est strictement dominé par pembrolizumab), exclusion des effets indésirables (+0,35%)</i></p>		

## Validation

### Validation interne :

- Vérification des formules et de certaines macros
- Validation des simulations par rapport aux données de l'essai KN-204 :

Pour la survie sans progression	comparaison des médianes de SSP modélisées vs observées dans l'essai pivot KN-204 des deux bras non réalisée car non disponibilité des données dans l'essai pivot KN-204
Pour la survie globale	

### Validation externe :

- Validation des simulations du bras BV par rapport aux données publiées

Pour la survie sans progression	comparaison à partir des données des essais cliniques évaluant l'efficacité de BV (Chen et al.)
Pour la survie globale	comparaison à partir des données de Chen et al. 2016

- Validation des simulations du bras pembrolizumab par rapport aux données publiées

Pour la survie sans progression	comparaison à partir des données de l'essai clinique KN-087
Pour la survie globale	comparaison à partir des données de l'essai clinique KN-087

L'étude de Chen et al. est utilisée pour la validation externe des données, et à la fois pour l'estimation de la survie globale. Il y a une légère sous-estimation des données de SSP du bras BV par rapport à l'étude Chen et al. Les données de la littérature portant sur deux études rétrospectives ne permettent pas de valider les simulations du bras BV SSP sur le long terme.

A ce jour, les résultats de l'essai KN-087 restent assez limités pour assurer une validation externe robuste des données du bras pembrolizumab.

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

Validation croisée : non réalisée

### Estimation de l'utilité

**Sources de données** : recueil de données au cours de l'essai pivot KN-204 via le questionnaire EQ-5D-3L (cut-off du 16/01/2020). Valorisation sur matrice française.

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

Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour prendre en compte la non-indépendance des mesures chez un même individu.

#### Scores d'utilité introduits dans le modèle

##### En référence

- Scores d'utilité dans l'état pré-progression dépendants du bras de traitement ;
- Scores d'utilité dans l'état post-progression équivalents entre les bras de traitements.

Etat de santé	Pembrolizumab	BV
SSP	0,851	0,764
SPP	0,769	

Non application de scores de désutilité liées aux EI (considérées comme intégrées dans la mesure des utilités par bras de traitement en pré-progression)

*Analyse de sensibilité : application de valeurs d'utilité identique par bras de traitement en pré-progression (0,819) et en post-progression (0,770) en intégrant les désutilités associées aux EI de chaque traitement (RDCR +616%)*

L'industriel justifie l'application de scores d'utilités spécifiques par bras de traitement dans l'état pré-progression compte tenu :

- De la différence statistiquement significative observée entre les scores d'utilité en pré-progression entre les bras pembrolizumab et BV observés dans l'essai KN-204 entre l'inclusion et la semaine 24.
- De l'impact des traitements sur les dimensions (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression) : observation d'une amélioration des dimensions dans le bras pembrolizumab et une détérioration dans le bras BV à 48 semaines.

*Niveaux de réponses >= 2 des patients à l'inclusion vs les traitements à 48 semaines*

	Inclusion	Pembrolizumab semaine 48	BV semaine 48
Douleur/inconfort	45,9%	33,3%	51,9%
Anxiété/dépression	36,3%	33,3%	51,9%
Activités habituelles	30,4%	16%	55,6%
Mobilité	17,1%	9,3%	48,1%

- De la disparition des symptômes systémiques B (fièvres, sueurs nocturnes, perte de poids involontaires, infections récurrentes) associés au lymphome hodgkinien au cours du temps pour les patients qui reçoivent le traitement pembrolizumab par rapport au traitement BV ;
- Du profil de toxicité différent entre les deux traitements : 18,4% des patients du bras BV ont eu au moins une neuropathie périphérique vs 4,1% dans le bras pembrolizumab. Les auteurs mentionnent que la neuropathie périphérique est handicapante pour les patients, avec un impact important sur la qualité de vie au regard de ces effets néfastes pour le patient et pour laquelle il n'y a pas de traitement efficace en dehors de l'arrêt du BV.

Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>Ces éléments ne permettent pas de justifier l'application de scores d'utilité dépendants du bras de traitement dans l'état pré-progression sur le long terme pour l'ensemble de la cohorte simulée, au regard de l'horizon temporel de 20 ans et de la potentielle rémission à long terme modélisée. La justification par le profil de toxicité des traitements n'est pas suffisante puisque 18,4% des patients seulement sont concernés dans le bras BV. En l'absence de justification forte, il n'est pas recevable de maintenir cette différence de qualité de vie observée, notamment après arrêt traitement et ce jusqu'à 20 ans. Des données à plus long terme permettraient de conforter une telle hypothèse.</p> <p>Ce choix est favorable au produit évalué : l'application de scores d'utilité identiques aux 2 bras de traitement a un impact important sur le RDCR : augmentation de 616%.</p> <p>L'estimation du score d'utilité associée à l'état de santé post-progression ne semble pas cohérente à celui associé au bras BV dans l'état de santé pré-progression. En effet, la valeur d'utilité en post-progression est supérieure à celle associée à l'état pré-progression concernant le bras BV. Cette estimation ne semble pas plausible, et l'industriel ne discute pas de cette incohérence.</p> <p>En analyse de référence, aucun décrétement d'utilité lié à un événement indésirable n'est appliqué. L'industriel justifie ce choix par le fait que « les données EQ-5D utilisées pour informer les valeurs d'utilité spécifiques à chaque traitement, capturent implicitement l'impact de la survenue d'un EI sur la qualité de vie des patients [...] au vu de la fréquence de collecte et du niveau de complétude des questionnaires de qualité de vie de l'essai KN-204 ». Cette hypothèse n'est pas démontrée mais semble avoir un impact négligeable sur le RDCR.</p>	

#### Estimation des coûts

Les coûts pris en compte dans la modélisation :

- Coûts d'acquisition
- Coût d'administration
- Suivi médical
- Événements indésirables
- Transport sanitaire
- Soins de fin de vie
- Coûts de la ligne ultérieure post-progression

Ressource	Coût unitaire	Sources
-----------	---------------	---------

La méthode d'estimation des coûts est globalement acceptable. Le coût des transports semble sous-estimé dans la modélisation.

Le choix de la durée de traitement pour le bras BV et le bras pembrolizumab en cohérence avec le RCP ou avec l'essai clinique a un fort impact sur les résultats. La durée maximale prévue dans l'AMM pour le traitement BV est de 16 cycles, néanmoins la durée de traitement maximale dans cette étude est de 35 cycles (11% des patients du bras BV). Lorsque la règle d'arrêt de traitement pour les deux bras est choisie selon le RCP (aucune extrapolation directe des courbes de KM), le RDCR augmente de 82%.

Mineure  
  
Importante

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Etat pré-progression</b>			<p>Le choix retenu en analyse de référence impact fortement les coûts associés au BV et n'est pas conservateur.</p> <p>La répartition des traitements post-progressions renseignée est issue de l'essai pivot repondérée suite à l'exclusion des traitements non disponibles en France. Les patients ne recevant pas de traitement ultérieur ont également été pris en compte dans cette nouvelle répartition, sans justification de la part de l'industriel.</p>	Importante
<b>Coût d'acquisition (par cycle d'administration) et administration</b>				
Pembrolizumab	5 294,08 €	RCP et la base des médicaments		
BV	8 248,04 €			
Administration	470,98 €	Valorisation via ENC GHM 28Z07Z		
<b>Coût de la greffe</b>				
Greffe auto-logue/allogénique	20 235,59 / 57 715,41 €	ENC (GHM « 28Z07Z - Chimiothérapie pour tumeur, en séances »)		
<b>Coûts de suivi par cycle</b>				
Année 1	14,85 €	Examens biologiques et radiologiques, consultations médicales. Fréquences selon les dires d'expert. Valorisation via tarif CCAM, NABM et littérature. 100% à l'hôpital.		
Années 2 et 3	7,43 €			
Années 4 et 5	4,77 €			
Test TSH	2,58 €			
<b>Etat post-progression</b>				
<b>Coût des traitements ultérieurs</b>				
BV	8 248,04 €	BdM-IT		
Nivolumab	2 375,72 €			
Pembrolizumab	5 294,08 €			
Benda+BV	8 248,04 €			
Autres	-	Intra-GHS		
<b>Coûts de suivi par cycle</b>				

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Année 1	40,33 €	Examens biologiques et radiologiques, consultations médicales. Fréquences selon les dires d'expert. Valorisation via tarif CCAM, NABM et littérature. 100% à l'hôpital.		
Années 2 et 3	14,85 €			
Années 4 et 5	7,43 €			
Année 6	4,77 €			
<b>Coûts liés aux événements indésirables</b>				
Cf Complément C				
<b>Fin de vie</b>	6 342,22 €	Moyenne pondérée HAD, MCO et SSR. ENC « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte »		
<b>Transport</b>	63,78 €	Cour des comptes « dépenses de transport et disparités régionales »		

#### Analyse de l'incertitude

**Analyses de sensibilité en scénario [cf. Tableau 54]** sur les paramètres suivants :

- **Choix structurants** : horizon temporel, taux d'actualisation
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** : données cliniques par sous-population et comparateurs ; hypothèse de prix de pembrolizumab ; durée de traitement moyenne ; modélisation de la SSP et SG ; utilités ; EI ; désutilité ; ligne de traitement ultérieure en post-progression (4<sup>ème</sup> ligne).

**Analyse déterministe sur les paramètres** : selon les estimations de la variance si disponible (par ex. bornes des IC95%) ou hypothèses le cas échéant [cf Tableau 49] Variables testées :

- Les caractéristiques des patients ;
- Les paramètres liés aux extrapolations des courbes des survies globale et sans progression ;
- Les valeurs des scores d'utilité utilisées ;

Bien que 99,95% des points se trouvent dans le quadrant nord-est, le RDCR probabiliste est estimé à 54 524 €/QALY.

L'analyse coût-efficacité produite sous l'hypothèse d'équivalence de la survie globale entre les deux bras reste informative, et correspond à un choix conservateur pour la survie globale, en l'absence à ce jour de données sur l'impact des traitements sur la survie globale.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La valeur de la désutilité liée aux EI (dépendant des scores d'utilité des patients avec et sans EI de grade 3 à 5 et de la durée moyenne des EI) ;</li> <li>• Les différents coûts relatifs aux traitements ou suivi (traitement, administration, suivi, soins de fin de vie, EI).</li> </ul> <p><b>Analyse probabiliste</b> (liste des variables incluses) [cf <b>Tableau 51</b>] : 2 000 itérations de Monte Carlo réalisées</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les caractéristiques des patients : distribution log-normale et IC à 95% calculés à partir des écart-types ont été utilisés pour l'âge et le poids.</li> <li>• Pour les paramètres des modèles de survie : distribution multi-normale a été choisie pour tenir compte de la corrélation entre les paramètres des lois utilisées pour estimer les données de survie dans le modèle.</li> <li>• Pour les utilités et l'incidence des EI : distribution bêta a été choisie pour tenir compte des utilités par état de santé à partir des moyennes et IC issus de l'essai KN-204 ainsi que de l'incidence des EI à partir du nombre d'événements observés dans l'essai KN-204</li> <li>• Pour les coûts : distribution gamma a été considérée, en faisant l'hypothèse d'une variation de <math>\pm 20\%</math> autour de la moyenne ou les IC à 95% calculés à partir des écart-types ont été utilisés</li> <li>• Pour les paramètres liés à la distribution des traitements en ligne ultérieure (4<sup>e</sup> ligne), la distribution dirichlet a été choisie.</li> </ul>		

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

### Résultats de l'analyse de référence (invalidés par la CEESP)

#### Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Brentuximab vedotin	113 682 €	4,10	5,50	-	-
Pembrolizumab	127 524 €	4,45	5,50	Dominé*	39 990 €/QALY

\*sous l'hypothèse conservatrice d'absence d'effet de traitement sur la SG pour l'ensemble des comparateurs. Le brentuximab vedotin domine le pembrolizumab en monothérapie, puisqu'il est moins cher pour une efficacité supposée équivalente.

**Résultats par sous-population** des patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue (3<sup>e</sup> ligne de traitement). Le RDCR de pembrolizumab comparé au BV est estimé à 90 494 € soit une augmentation de 127% par rapport à l'analyse de référence (39 990 €/QALY).

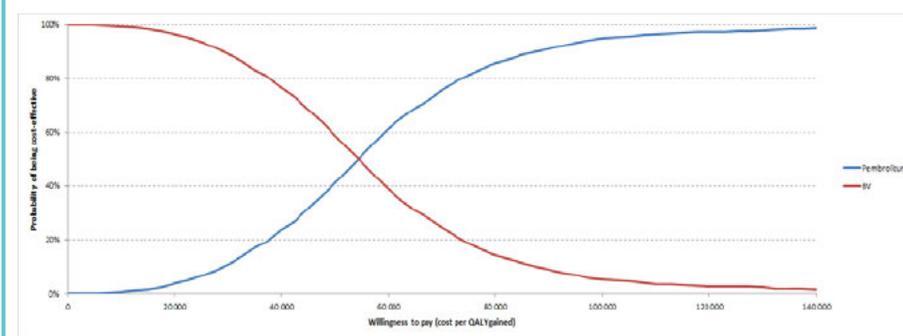
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Brentuximab vedotin	112 599 €	4,10	5,50	-	-
Pembrolizumab	145 132 €	4,46	5,50	Dominé*	90 494 €/QALY

### Analyse probabiliste associée

La courbe d'acceptabilité du pembrolizumab montre que pour une propension à payer de 55 000 €/QALY, pembrolizumab a une probabilité d'être la stratégie la plus coût-efficace de 50%.

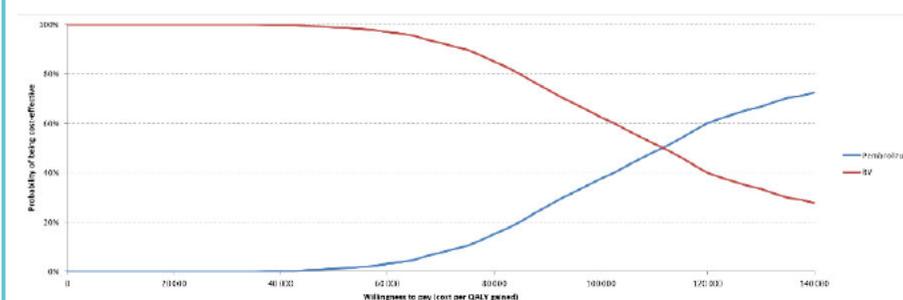
La probabilité pour pembrolizumab d'être la stratégie la plus coût-efficace atteint un plateau à 100% pour une propension à payer de 140 000 €/QALY.

#### Courbe d'acceptabilité



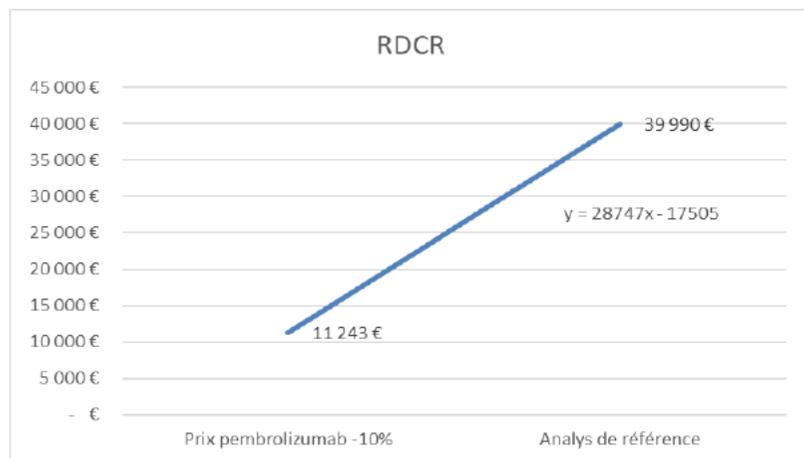
La courbe d'acceptabilité du pembrolizumab montre que pour une propension à payer de 112 500 €/QALY, pembrolizumab a une probabilité d'être la stratégie la plus coût-efficace de 50%.

#### Courbe d'acceptabilité



\*sous l'hypothèse conservatrice d'absence d'effet de traitement sur la SG pour l'ensemble des comparateurs. Le brentuximab vedotin domine le pembrolizumab en monothérapie, puisqu'il est moins cher pour une efficacité supposée équivalente.

### Variation du RDCR en fonction du prix



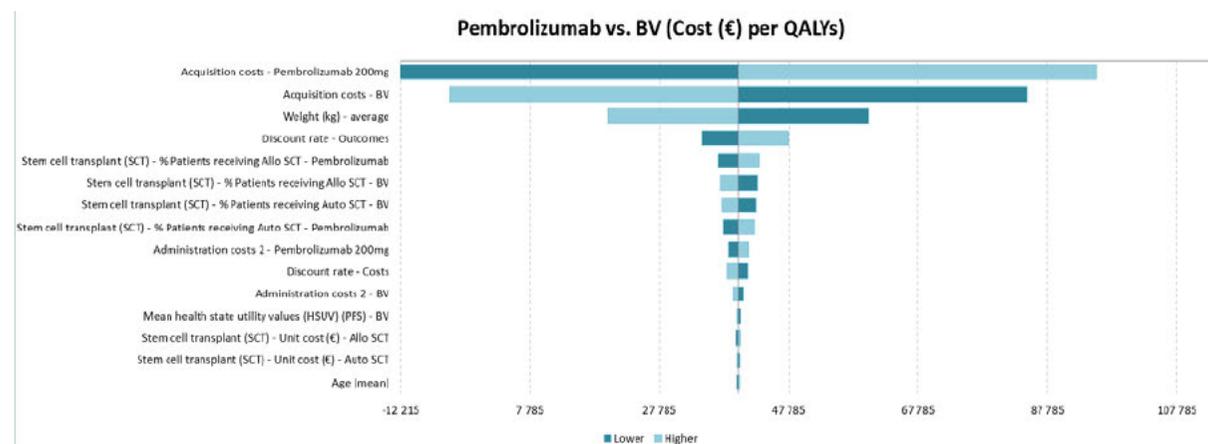
### Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 39 990 €/QALY	RDCR et % de variation	
Durée de traitement pour la population ITT par extrapolation de la ToT avec règles d'arrêt de traitement à 104 semaines pour pembrolizumab et à 48 semaines pour BV	72 903 €/QALY	+82%
Valeurs d'utilité EQ-5D-3L identiques entre les bras en pré-progression (PF=0,819) et en post-progression (PD=0,770) entre les différents bras de traitement	286 161 €/QALY	+ 616%
Réduction prix de 25% (pembrolizumab)	Dominance stricte	-
Réduction prix de 40% (pembrolizumab)	Dominance stricte	-
Réduction prix de 50% (pembrolizumab)	Dominance stricte	-

### Analyse de l'incertitude

## Principales variables sources d'incertitude statistique

### Diagramme de Tornado vs. BV



### Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe vs BV de l'analyse de référence

Paramètres (analyse de référence : 39 990€/QALY)	Analyse de sensibilité		Borne basse			Borne haute		
	Borne basse	Borne haute	Coût incrémental	Gain en QALYs	RDCR	Coût incrémental	Gain en QALYs	RDCR
Coûts d'acquisition - Pembrolizumab 200mg	4 159,03	6 238,54	- 5 285	0,35	-15 269	32 970	0,35	95 249
Coûts d'acquisition - BV	6 479,66	9 719,49	29 281	0,35	84 591	- 1 596	0,35	-4 611
Poids (kg) - moyenne	69,45	83,75	20 814	0,35	60 130	6 871	0,35	19 849
Taux d'actualisation – Résultats cliniques	0,00	0,06	13 842	0,40	34 489	13 842	0,29	47 648

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve	
<b>Objectif</b>			
L'objectif de la présente analyse est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de pembrolizumab sur le marché français, en monothérapie, dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement	Conforme	Pas de réserve	
<b>Choix structurants</b>			
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire	Conforme	Pas de réserve	
<b>Horizon temporel</b> : 3 ans	Acceptable au regard des alternatives thérapeutiques en cours de développement clinique dans la même indication.	Pas de réserve	
<b>Population d'analyse</b> : identique à celle de l'analyse de l'efficacité. Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est demandé.	Pas de réserve	
<b>Scénarios comparés</b>	Selon les experts sollicités par l'industriel, ■■■ des patients pour lesquels une GCS autologue n'est pas une option de traitement ne recevraient que des soins palliatifs et aucun traitement médicamenteux actif. Cette option de traitement a été ajoutée uniquement dans le modèle d'impact budgétaire mais ne figure pas dans le modèle d'efficacité, et repose uniquement sur avis d'experts sans plus de détail. Son impact n'est pas discuté par les auteurs mais il semblerait sous-estimer l'impact budgétaire.	Importante	
<b>Patients en 3<sup>e</sup> ligne en rechute après une GCS autologue</b>			
<b>Scénario sans pembrolizumab</b>			<b>Scénario avec pembrolizumab</b>
BV			Pembrolizumab
			BV
<b>Patients en 3<sup>e</sup> ligne inéligibles à une GCS autologue</b>			
<b>Scénario sans pembrolizumab</b>	<b>Scénario avec pembrolizumab</b>		
BV	Pembrolizumab		
	BV		
	Absence de traitement + soins palliatifs		

**Population cible :** La population cible correspond à la population de l'indication pour laquelle le remboursement est demandé.

Population cible	Année 0 (2018)	Source
Incidence du LH	2 127	Rapport Inca (2019)
R/R après une 1 <sup>er</sup> ligne de chimiothérapie	425 (20%)	Crump et al. (2018)
2 <sup>e</sup> ligne – R/R et éligibles à une GCS autologue	298 (20%)	Avis CT Adcetris
2 <sup>e</sup> ligne – R/R et pour lesquels une GCS autologue n'est pas une option de traitement	128 (30%)	Avis CT Adcetris
3 <sup>e</sup> ligne – R/R après une GCS autologue	149 (50%)	Crump et al. (2018)
3 <sup>e</sup> ligne – R/R et pour lesquels une GCS autologue n'est pas une option	84 (65,9%)	Avis CT Keytruda

La population cible est estimée à 233 nouveaux patients par an en France. Un taux de 1% correspondant au taux de croissance annuel du lymphome de Hodgkin est appliqué aux années suivantes.

L'estimation de la population cible est acceptable compte tenu des données disponibles et concorde avec l'estimation de la CT (245 patients par an).

Pas de réserve

#### Modèle de l'AIB

Le modèle considère des cohortes incidentes de patients éligibles entrant dans le modèle chaque année. Pour chaque cohorte annuelle, l'entrée des patients est réalisée par trimestre de manière homogène.

Le choix d'un modèle à cohortes incidentes est acceptable et cohérent par rapport à l'histoire de la pathologie.

La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d'efficacité est identique à celle de l'analyse de l'efficience

Le modèle permet de considérer, dans chacun des deux scénarii :

- La population cible, éligible, annuelle de pembrolizumab dans cette extension d'indication ;
- Les interventions considérées et leurs parts de marché au cours du temps ;
- Le coût associé à la prise en charge et au suivi des patients.

La structure du modèle se fonde sur les données cliniques issues du modèle d'efficacité.

La répartition des traitements post-progressions renseignée est issue de l'essai pivot repondérée suite à l'exclusion des traitements non disponibles en France. Les patients ne recevant pas de traitement ultérieur ont également été pris en compte dans cette nouvelle répartition, sans justification de la part de l'industriel.

Importante

### Parts de marché et population rejointe

#### Patients en 3e ligne en rechute après une GCS autologue

##### Scénario sans pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab	■	■	■
BV	■	■	■

##### Scénario avec pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab	■	■	■
BV	■	■	■

#### • Patients en 3<sup>e</sup> ligne inéligibles à une GCS autologue

##### Scénario sans pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab	■	■	■
BV	■	■	■
Absence de traitement + soins palliatifs	■	■	■

Cf Analyse critique dans les scénarios comparés

### Scénario sans pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab	■	■	■
BV	■	■	■
Absence de traitement + soins palliatifs	■	■	■

#### Coûts pris en compte

- Les postes de coûts sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité.
- Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie.

La méthode d'estimation des coûts est globalement acceptable. Le coût des transports semble sous-estimé dans la modélisation.

Le choix de la durée de traitement pour le bras BV et le bras pembrolizumab en cohérence avec le RCP ou avec l'essai clinique a un fort impact sur les résultats. La durée maximale prévue dans l'AMM pour le traitement BV est de 16 cycles, néanmoins la durée de traitement maximale dans cette étude est de 35 cycles (11% des patients du bras BV). Lorsque la règle d'arrêt de traitement pour les deux bras est choisie selon le RCP (aucune extrapolation directe des courbes de KM), le RDCR augmente de 82%. Le choix retenu en analyse de référence impact fortement les coûts associés au BV et n'est pas conservateur.

Mineure

Importante

#### Analyses de sensibilité

##### Analyses de sensibilité en scénario

- Population cible : bornes basse et haute de l'estimation
- Analyses en sous-populations (patients éligibles à une GCS et patients pour lesquels la GCS n'est pas une option de traitement)
- Durée des traitements : durées conformes au RCP
- Parts de marché des traitements post-progression (4<sup>e</sup> ligne) : différentes proportions et sa non prise en compte
- Prix : -25%, -40% et -50%
- Événements indésirables : EI graves

La description des analyses de sensibilité est claire.

Pas de réserve

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire					Analyse de l'incertitude	
<b>Population rejointe</b>					<b>Analyse de sensibilité en scénario</b>	
	Année 1	Année 2	Année 3	Total	Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont les prix de l'association évaluée, l'horizon temporel, le prix des comparateurs et les parts de marché de l'association évaluée.	
<b>Scénario SANS pembrolizumab</b>					<b>Analyse de référence : IB = ██████████ €</b>	
Pembrolizumab	█	█	█	█	<b>Variation par rapport à l'AR</b>	
BV	██	██	██	██	Utilisation des durées de traitement avec règle d'arrêt à 2 ans pour pembrolizumab et 48 semaines pour BV	
Absence de traitement	█	█	█	█	+485%	
Total	██	██	██	██	Exclusion des lignes ultérieures (post-progression)	
<b>Scénario AVEC pembrolizumab</b>					+321%	
Pembrolizumab	██	██	██	██	Durées de traitement spécifique pour chaque sous-groupe	
BV	█	█	█	█	+32%	
Absence de traitement	█	█	█	█	Utilisation de la SSP pour estimer la durée de traitement par pembrolizumab et par BV	
Total	██	██	██	██	-1557%	
<b>Impact budgétaire</b>					<b>Analyses sur les prix</b>	
	Année 1	Année 2	Année 3	Total	Variation du prix	Variation par rapport à l'AR
<b>Postes de coûts</b>					-25%	-937%
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████	-40%	-1500%
Coût d'administration	████	████	████	████	-50%	-1875%
Coût de suivi	29 017	80 913	98 785	208 716		

<b>Coût des traitements en post-progression</b>	-1 242 564	-1 505 888	-1 531 177	-4 279 630
<b>Coût des greffes de cellules souches</b>	0	2 030	8 187	10 217
<b>Coût des effets indésirables</b>	-13 944	-14 410	-15 049	-43 402
<b>Coût total</b>	■	■	■	■

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

### 4.1. Modélisation

#### 4.1.1. Population simulée

##### Description de la population simulée

Tableau 6 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai KN-204 de phase III

	Pembrolizumab (N=151)	BV (N=153)	ITT (N=304)
Genre (n, % hommes)	84 (55,6%)	90 (58,8%)	174 (57,2%)
Age moyen (années)	41,9	40,8	41,3
Origines ethniques			
Hispaniques ou Latinos	24 (15,9%)	20 (13,1%)	44 (14,5%)
Pas Hispaniques ou Latinos	111 (73,5%)	115 (75,2%)	226 (74,3%)
Forme de LHC			
À déplétion lymphocytaire	3 (2%)	3 (2%)	6 (1,9%)
Riche en lymphocytes	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)
À cellularité mixte	23 (15,2%)	17 (11,1%)	40 (13,1%)
Scléro-nodulaire	119 (78,8%)	127 (83,0%)	246 (80,9%)
Manquant	5 (3,3%)	5 (3,3%)	10 (3,3%)
Score de performance ECOG			
0	86 (57,0%)	100 (65,4%)	186 (61,1%)
1	64 (42,4%)	53 (34,6%)	117 (38,4%)
2	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)
Statut de la maladie après une 1ère ligne de traitement			
Primo-réfractaire	61 (40,4%)	62 (40,5%)	123 (40,4%)
Rechute < 12 mois	42 (27,8%)	42 (27,5%)	84 (27,6%)
Rechute ≥ 12 mois	48 (31,8%)	49 (32,0%)	97 (31,9%)
Radiothérapie préalable	58 (38,4%)	61 (39,9%)	119 (39,1%)

Autogreffe de cellules souches préalable	56 (37,1%)	56 (36,6%)	112 (36,8%)
Nombre de lignes de traitement préalablement reçues (médiane)	2	3	2

Tableau 7 Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion avec la population française dans l'essai KN-204

	Population ITT KN-204 (N=304)	Population patients français KN-204 (N=24)
Genre (n, % hommes)	174 (57,2%)	16 (66,7%)
Age moyen (années)	41,3	54,5
Origines ethniques		
Hispaniques ou Latinos	44 (14,5%)	0
Pas Hispaniques ou Latinos	226 (74,3%)	NR
Forme de LHc		
À déplétion lymphocytaire	6 (1,9%)	0
Riche en lymphocytes	2 (0,7%)	0
À cellularité mixte	40 (13,1%)	6 (25%)
Scléro-nodulaire	246 (80,9%)	16 (66,7%)
Manquant	10 (3,3%)	2 (8,3%)
Score de performance ECOG		
0	186 (61,1%)	15 (62,5%)
1	117 (38,4%)	9 (37,5%)
2	1 (0,7%)	0
Statut de la maladie après une 1ère ligne de traitement		
Primo-réfractaire	123 (40,4%)	6 (25%)
Rechute < 12 mois	84 (27,6%)	7 (29,2%)
Rechute ≥ 12 mois	97 (31,9%)	11 (45,8%)
Radiothérapie préalable	119 (39,1%)	7 (29,2%)
Autogreffe de cellules souches préalable	112 (36,8%)	9 (37,5%)

## Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 8 Données de la littérature sur les caractéristiques des patients français

	Deau et al.	Perrot et al.	Roche et al.	Garciaz et al.	Patients français KN-204 (N=24)	Population ITT KN-204 (N=304)
Genre hommes (%)	57%	65%	56%	58%	16 (66,7%)	174 (57,2%)
Age médian (années)	26 ans	30 ans	38,4 ans	35 ans	56 ans	35 ans
Score de performance ECOG 0-1	NR	91,3%	NR	95,8%	100%	303 (99,5%)
Primo-réfractaire après une 1ère ligne de traitement	NR	48,7%	NR	41,6%	6 (25%)	123 (40,4%)
Radiothérapie préalable	NR	23,3%	NR	NR	7 (29,2%)	119 (39,1%)
Autogreffe de cellules souches préalable	NR	59,2%	NR	41,6%	9 (37,5%)	112 (36,8%)

### 4.1.2. Estimation des courbes de survie

#### Sources de données

Les données d'efficacité prises en compte dans le modèle incluent la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et le temps sous traitement (ToT). La principale source de données pour le modèle économique est l'essai clinique pivot KN-204. Dans cet essai, la durée de suivi médiane des patients était de 24,9 mois pour les patients du bras pembrolizumab et de 24,3 mois pour les patients du bras BV. Ces durées de suivi étant inférieures à la durée de l'horizon temporel du modèle d'efficacité (20 ans en analyse de référence), une extrapolation des données de SSP et de la ToT est nécessaire.

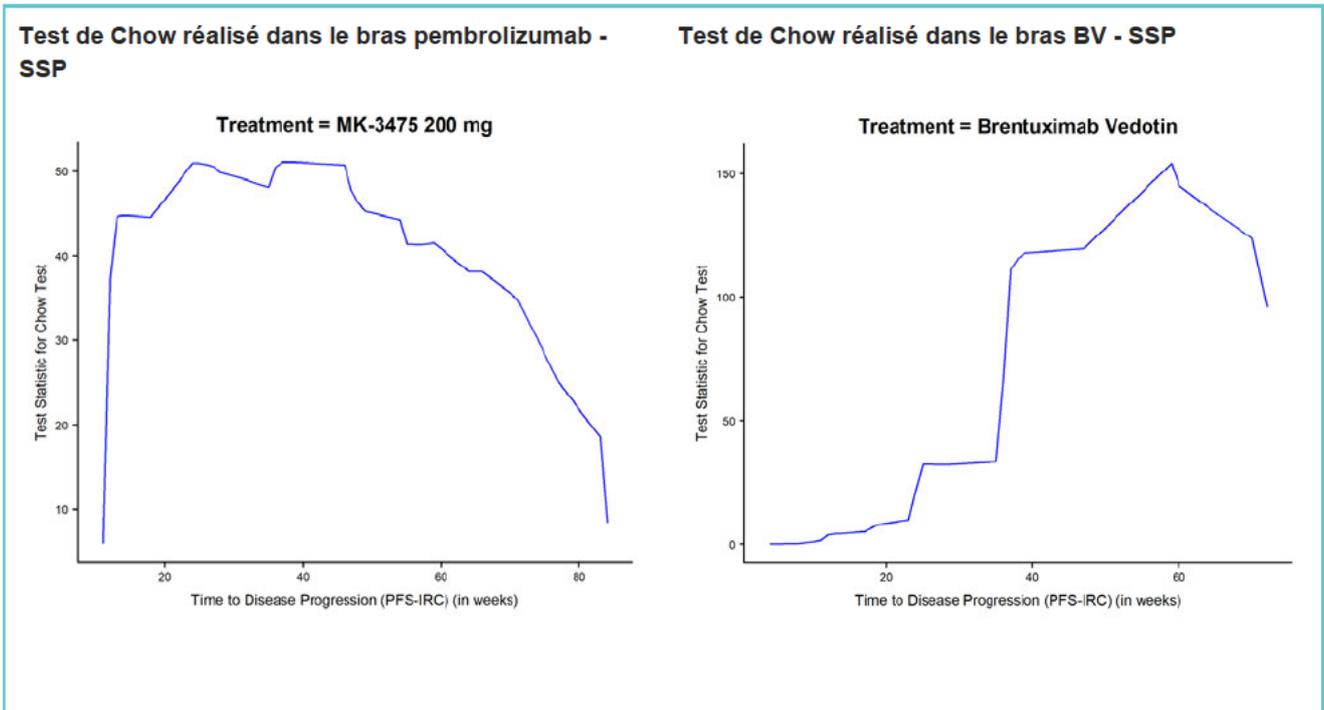
#### Méthode d'estimation

Si l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas vérifiée, d'autres modèles de survie doivent être explorés. Dans ce cas, les modèles paramétriques sont établis séparément pour chaque bras de traitement.

En outre, l'extrapolation des données est réalisable à partir de  $t_0$  ou par morceaux.

Avec la méthode par morceaux, la première partie de la courbe de survie est modélisée directement à partir des données issues de l'estimateur de KM de l'essai et la seconde partie est obtenue en utilisant une fonction paramétrique à partir d'un certain temps du suivi.

➔ Le test de Chow

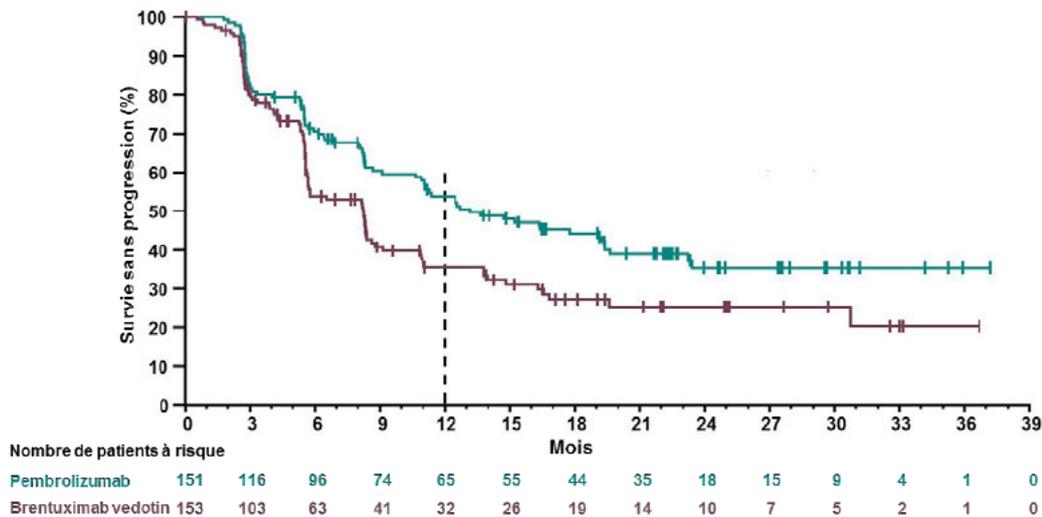


Les points de rupture temporels les plus cohérents observés pour la SSP dans les 2 bras de traitement à partir de l'analyse visuelle des courbes sont à 26 semaines et à 52 semaines.

**Données introduites dans le modèle**

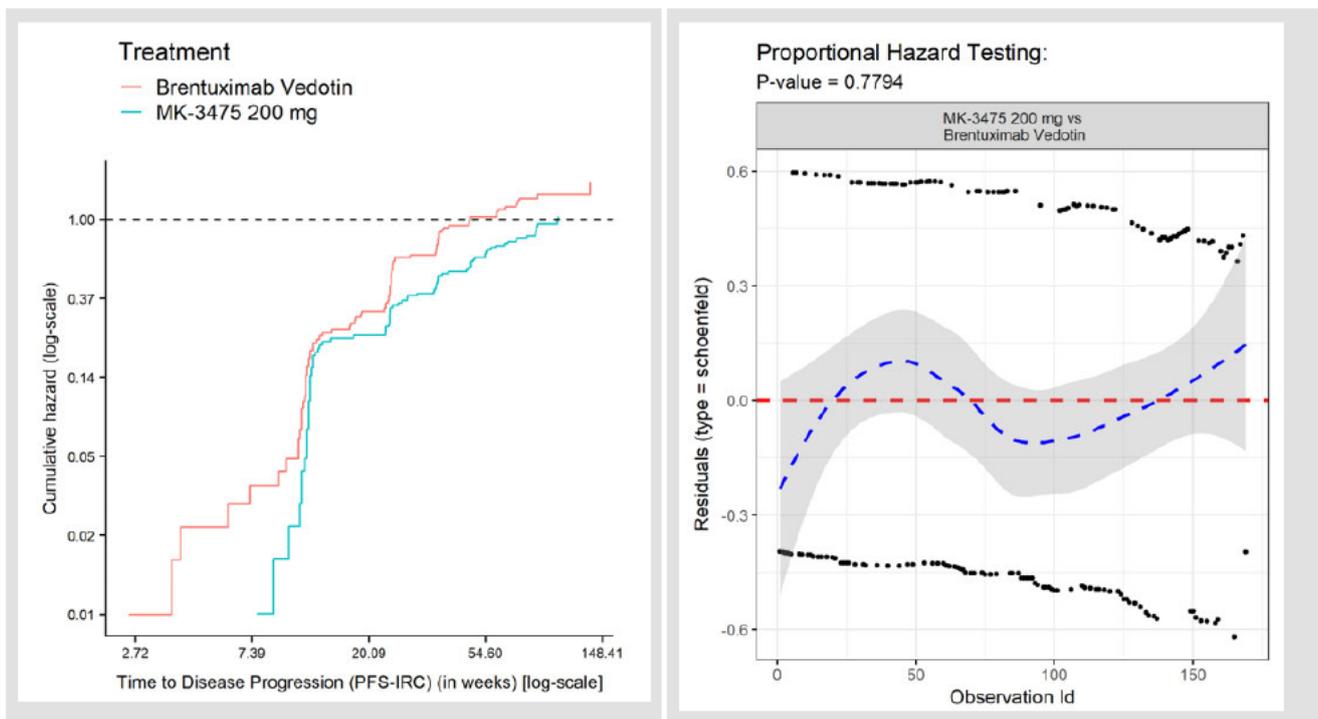
**Survie sans progression pour pembrolizumab et le bras comparateur**

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de l'essai KN-204 pour la survie sans progression



➔ Test de l'hypothèse des risques proportionnels

Fonction du risque cumulée en fonction du logarithme du temps – SSP population ITT	Résidus de Schoenfeld – SSP population ITT
--	--



Compte tenu de l'incertitude qui entoure les résultats des tests de l'hypothèse des risques proportionnels et de l'observation d'un risque non constant présenté ci-dessus, le choix de modéliser pembrolizumab et BV de façon indépendante a été privilégié.

➔ Méthode d'extrapolation en morceaux – point de temps à 26 semaines

Des fonctions d'extrapolation ont été testées en utilisant une extrapolation par morceau à 26 semaines pour les traitements pembrolizumab et BV.

**Pour le bras BV**

**Tableau 9 Comparaison des scores AIB/BIC des projections obtenues pour la SSP à partir des données de l'essai KN-204 pour le bras BV– extrapolation à 26 semaines**

Distribution	Critères statistiques				Proportion de patients					
	AIC	Rang	BIC	Rang	1 an	2 ans	3 ans	5-ans	10-ans	15-ans
Gamma généralisée	302,47	1	308,90	1	36,16%	23,92%	19,38%	15,12%	10,96%	9,13%
Log-normale	305,16	2	309,44	2	38,13%	22,39%	15,34%	8,82%	3,57%	1,94%
Log-logistique	307,82	3	312,10	4	37,92%	21,80%	14,78%	8,68%	4,03%	2,55%
Gompertz	307,95	4	312,23	5	36,86%	24,31%	20,13%	17,78%	17,23%	13,23%
Exponentielle	309,93	5	312,07	3	40,07%	22,47%	12,60%	3,96%	0,22%	0,01%
Weibull	311,53	6	315,82	6	39,26%	23,10%	14,06%	5,48%	0,59%	0,07%

AIC: Akaike information criteria ; BIC : Bayesian information criteria

La fonction Gompertz serait donc privilégiée pour l'extrapolation des données de SSP du bras BV avec la méthode par morceaux à 26 semaines.

Figure 2 Traitement BV SSP (données observées et modélisées) – extrapolation à 26 semaines

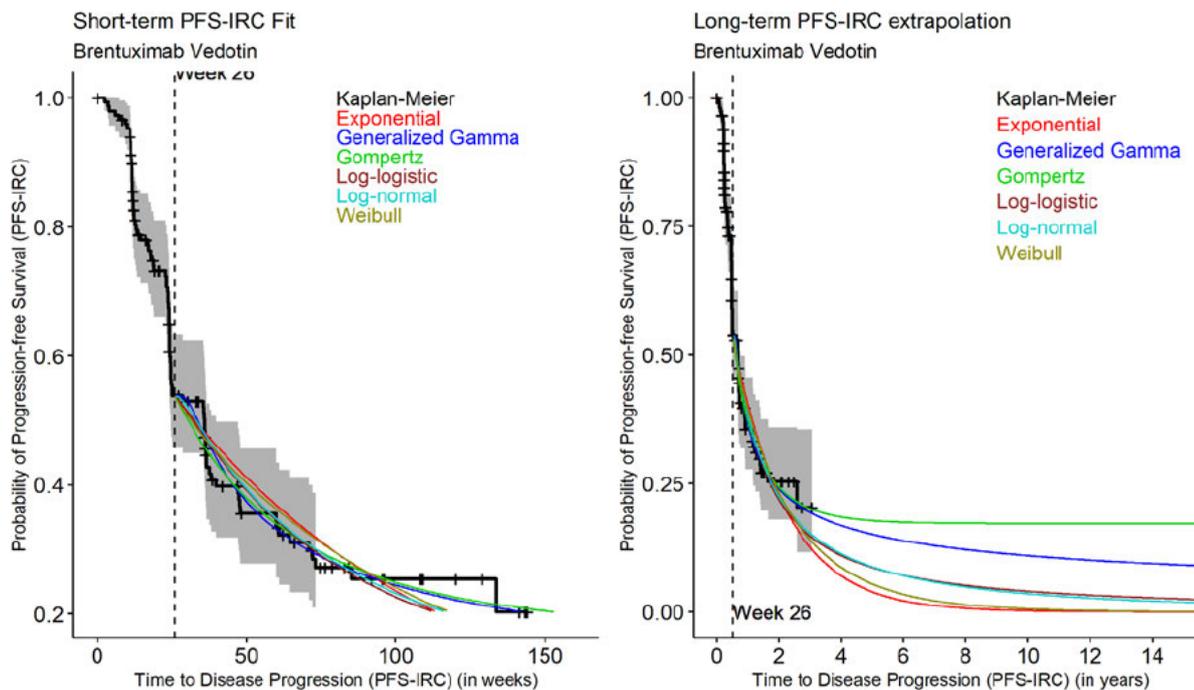


Tableau 10 Comparaison des données modélisées pour le bras BV avec les différentes méthodes d'extrapolations testées, aux données observées dans l'étude de Chen et al.

Distribution	Critères statistiques				Proportion de patients dans le bras pembrolizumab			
	AIC	Rang	BIC	Rang	1 an	2 ans	3 ans	5-ans
Log-normale (T0)	884,34	2	890,40	2	39,03%	17,72%	9,58%	3,71%
Gompertz (extrapolation à 26 semaines)	307,95	4	312,23	5	36,86%	24,31%	20,13%	17,78%
Gompertz (extrapolation à 52 semaines)	110,76	4	113,69	4	35,42%	24,48%	20,41%	17,87%
Données observées dans l'étude de Chen et al. 2016					~40%	20-30%	22% (95% CI: 13-31),	

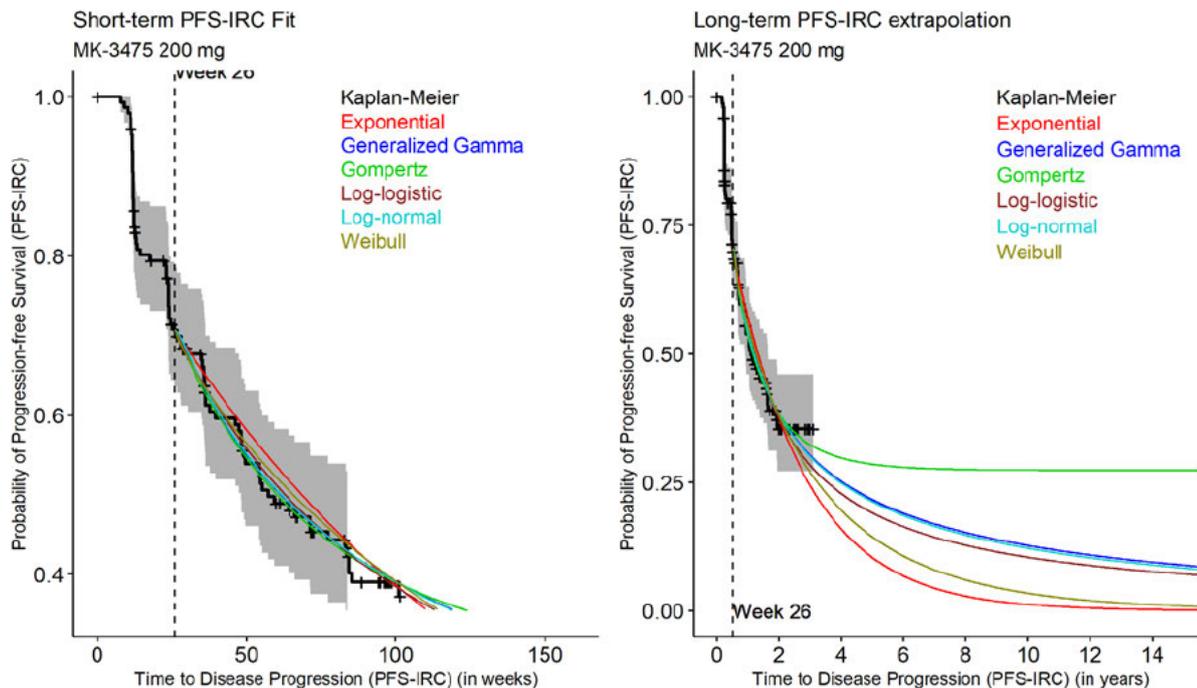
**Pour le bras pembrolizumab**

Tableau 11 : Comparaison des scores AIB/BIC des projections obtenues pour la SSP à partir des données de l'essai KN-204 pour le bras pembrolizumab – extrapolation à 26 semaines

Distribution	Critères statistiques				Proportion de patients					
	AIC	Rang	BIC	Rang	1 an	2 ans	3 ans	5-ans	10-ans	15-ans
Gompertz	452,76	1	457,89	2	53,37%	38,26%	32,37%	28,54%	21,75%	13,23%
Log-normale	453,18	2	458,31	3	53,91%	38,15%	30,07%	21,31%	12,20%	8,36%

Log-logis-tique	453,78	3	458,91	4	54,56%	37,41%	28,39%	19,11%	10,45%	7,17%
Exponen-tielle	455,12	4	457,68	1	56,96%	37,28%	24,39%	10,45%	1,24%	0,15%
Gamma gé-néralisée	455,18	5	462,87	6	53,83%	38,21%	30,28%	21,69%	12,72%	8,89%
Weibull	455,83	6	460,96	5	55,33%	37,96%	27,04%	14,44%	3,47%	0,93%

Figure 3 Traitement pembrolizumab SSP (données observées et modélisées) – extrapolation à 26 semaines



La fonction Gompertz serait donc privilégiée pour l'extrapolation des données de SSP du bras pembrolizumab avec la méthode par morceaux à 26 semaines.

Tableau 12 Comparaison des données modélisées pour le bras pembrolizumab avec les différentes méthodes d'extrapolations testées, aux données observées dans l'étude KN-087

Distribution	Critères statistiques				Proportion de patients dans le bras pembrolizumab			
	AIC	Rang	BIC	Rang	1 an	2 ans	3 ans	5-ans
Log-normale (T0)	893,86	2	899,89	2	55,98%	34,23%	23,19%	12,62%
Gompertz (extrapolation à 26 semaines)	452,76	1	457,89	2	53,37%	38,26%	32,37%	28,54%
Gompertz (extrapolation à 52 semaines)	217,75	1	222,10	2	53,60%	37,86%	33,94%	32,44%
Données observées de l'essai KN-087					~50%	32,2%	18,8%	-

## Survie globale pour pembrolizumab et le bras comparateur

Tableau 13 comparaison de l'étude de Chen et al. à l'étude KN-204

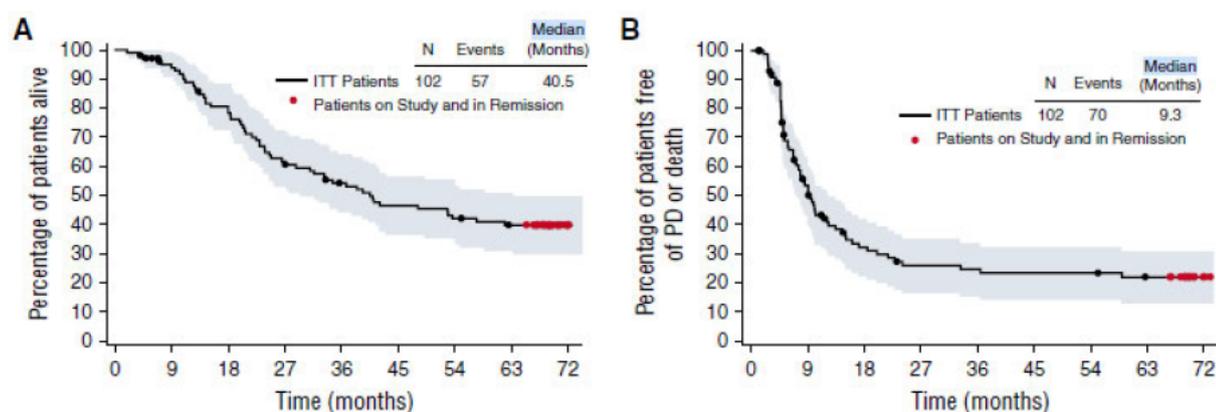
	Etude de Chen et al.		Etude KN-204	
	BV N=102	Pembrolizumab N=151	BV N=153	ITT N=304
<b>Genre (sexe masculin)</b>	56%	55,6%	58,8%	57,2%
<b>Age médian (en années)</b>	31	36	35	35
<b>Suivi médian (en mois)</b>	35,1 mois	24,7 mois	24,7 mois	24,7 mois
<b>SSP médiane</b>	9,3 mois	13,2 mois	8,3 mois	/
<b>Statut ECOG</b>				
0	56%	57,0%	65,4%	61,1%
1	44%	42,4%	34,6%	38,4%
2	NA	0,7%	0%	0,7%
<b>Statut de la maladie</b>				
Rechute < 12 mois	67%	27,8%	27,5%	27,6%
Rechute ≥ 12 mois		31,8%	32,0%	31,9%
Primo-réfractaires	67%	40,4%	40,5%	40,4%
Nombre de lignes antérieures de traitement (médiane)	3.5 (1-13)	2	3	2 (1-11)
Autogreffe de cellules souches préalable	100%	37,1%	36,6%	36,8%
Radiothérapie	66%	38,4%	39,9%	39,1%

Les critères primaires et secondaires de l'étude de Chen 2016 étaient les suivants :

- Critère primaire : Taux de réponse globale ;
- Critère secondaire : Durée de la réponse, réponse au traitement (réponse complète), survie sans progression, survie globale, et incidence et gravité des EI.

Le suivi médian dans cette étude était de 35,1 mois (1,8 à 72,9 mois) ; la SG médiane était de 40,5 mois et la SSP médiane était de 9,3 mois

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP et de la SG de l'étude de Chen et al.

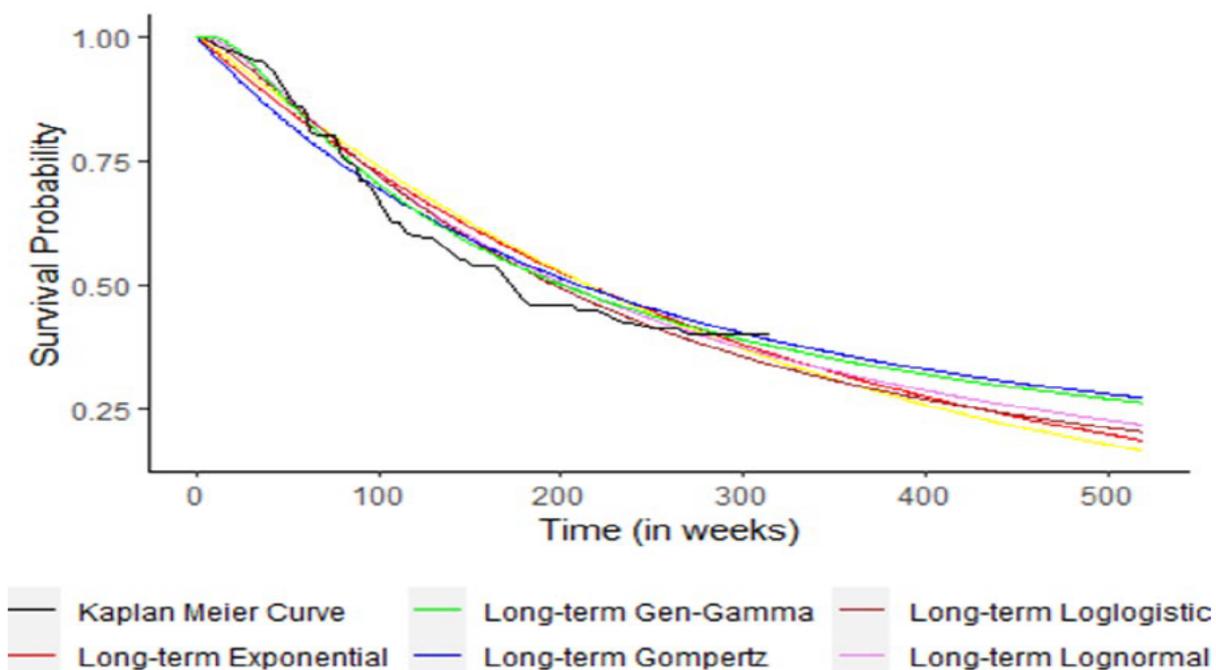


**Tableau 14 Comparaison des scores AIB/BIC des modèles de survie ainsi que des projections obtenues pour la SG à partir des données de l'étude de Chen et al.**

Distribution	Critères statistiques			Proportion de patients								
	AIC	Rang	BIC	Rang	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5-ans	10-ans	15-ans	20 ans
Exponentielle	769,90	4	772,50	4	84,42 %	71,38 %	60,35 %	51,03 %	43,14 %	18,58 %	8,00 %	3,45 %
Weibull	771,50	6	776,80	6	85,89 %	72,68 %	61,09 %	51,12 %	42,62 %	16,53 %	6,17 %	2,25 %
Gompertz	770,20	5	775,50	5	81,67 %	68,17 %	57,92 %	50,02 %	43,82 %	26,83 %	20,05 %	16,85 %
Log-logistique	764,40	3	769,60	2	86,30 %	70,65 %	57,78 %	47,82 %	40,17 %	20,29 %	12,62 %	8,80 %
Log-normale	762,10	1	767,30	1	86,73 %	70,74 %	58,42 %	49,04 %	41,77 %	21,75 %	13,23 %	8,80 %
Gamma généralisée	762,10	1	770,00	3	85,96 %	68,89 %	57,16 %	48,85 %	42,67 %	26,21 %	18,94 %	14,82 %

AIC: Akaike information criteria ; BIC : Bayesian information criteria

**Figure 5 Extrapolation de la SG en utilisant les données de l'étude de Chen et al**



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

#### Événements indésirables

Seuls les événements indésirables susceptibles d'avoir un impact significatif sur les coûts ou la qualité de vie sont considérés dans le modèle.

En analyse de référence les événements indésirables toutes causes de grade 3-5 avec une fréquence (en nombre de patients présentant l'évènement) supérieure ou égale à 1%, quel que soit le traitement.

**Tableau 15** Fréquence et durée des événements indésirables de grade 3-5 avec une fréquence supérieure ou égale à 1%

Evènement indésirable	Pembrolizumab N=148		BV N=152	
	N	(%)	N	(%)
<b>Total</b>	65	43,9%	66	43,3%
Anémie	6	4%	5	3%
Neutropénie fébrile	2	1%	1	1%
Purpura thrombopénique immunitaire	2	1%	0	0%
Leucopénie	0	0%	3	2%
Lymphopénie	0	0%	2	1%
Neutropénie	4	3%	13	9%
Thrombocytopénie	4	3%	0	0%
Cardiopathies mal définies	3	2%	2	1%
Diarrhée	3	2%	1	1%
Vomissement	2	1%	0	0%
Troubles généraux et réactions au point d'injection	3	2%	4	3%
Fonction hépatique anormale	2	1%	0	0%
Infection liée au dispositif	1	1%	2	1%
Pneumonie	8	5%	5	3%
Réaction allergique au point d'injection	0	0%	3	2%
Augmentation de l'Alanine aminotransférase	2	1%	3	2%
Augmentation de l'Aspartate aminotransférase	1	1%	2	1%
Baisse des neutrophiles	1	1%	0	0%
Prise de poids	3	2%	7	5%
Hypokaliémie	1	1%	3	2%
Hypophosphatémie	0	0%	2	1%
Troubles musculosquelettiques	1	1%	2	1%
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés	5	3%	0	0%
Neuropathie périphérique	1	1%	5	3%
Paresthésie	0	0%	2	1%
Neuropathie sensorielle périphérique	0	0%	2	1%
Insuffisance rénale aigue	3	2%	1	1%
Maladie pulmonaire interstitielle	2	1%	1	1%

Pneumopathie	6	4%	1	1%
Embolie pulmonaire	0	0%	2	1%
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	1	1%	2	1%
Trouble vasculaires	4	3%	3	2%
Type d'EI	Incidence des EI > 1% toutes causes		Incidence des EI > 1% toutes causes	
Source	Tableau 12-4 du rapport de l'étude KEYNOTE-204			

Tableau 16 Fréquence des événements indésirables de type grave (serious adverse events) avec un seuil de 1%

Evènement indésirable	Pembrolizumab		BV	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Neutropénie Fébrile	2	1%	0	0%
Myocardite	2	1%	0	0%
Troubles gastro-intestinaux	2	1%	4	3%
Fièvre	4	3%	1	1%
Troubles hépatobiliaires	4	3%	0	0%
Pneumonie (pneumonia)	8	5%	5	3%
Réaction allergique au point d'injection	0	0%	3	2%
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés	6	4%	0	0%
Neuropathie périphérique	0	0%	2	1%
Insuffisance rénale	2	1%	0	0%
Affection interstitielle des poumons	2	1%	1	1%
Pneumonie (pneumo titis)	8	5%	1	1%
Embolie pulmonaire	0	0%	2	1%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	1%	2	1%
Maladie vasculaire	2	1%	1	1%
Type d'EI	Incidence des EI > 1% SAE		Incidence des EI > 1% SAE	
Source	Essai KEYNOTE 204			

## Arrêts de traitement

Les données de durée de traitement utilisées dans cette analyse, proviennent de l'essai clinique pivot KN-204. Dans cet essai, la durée de suivi médiane des patients était de 24,9 mois pour les patients du bras pembrolizumab et de 24,3 mois pour les patients du bras BV.

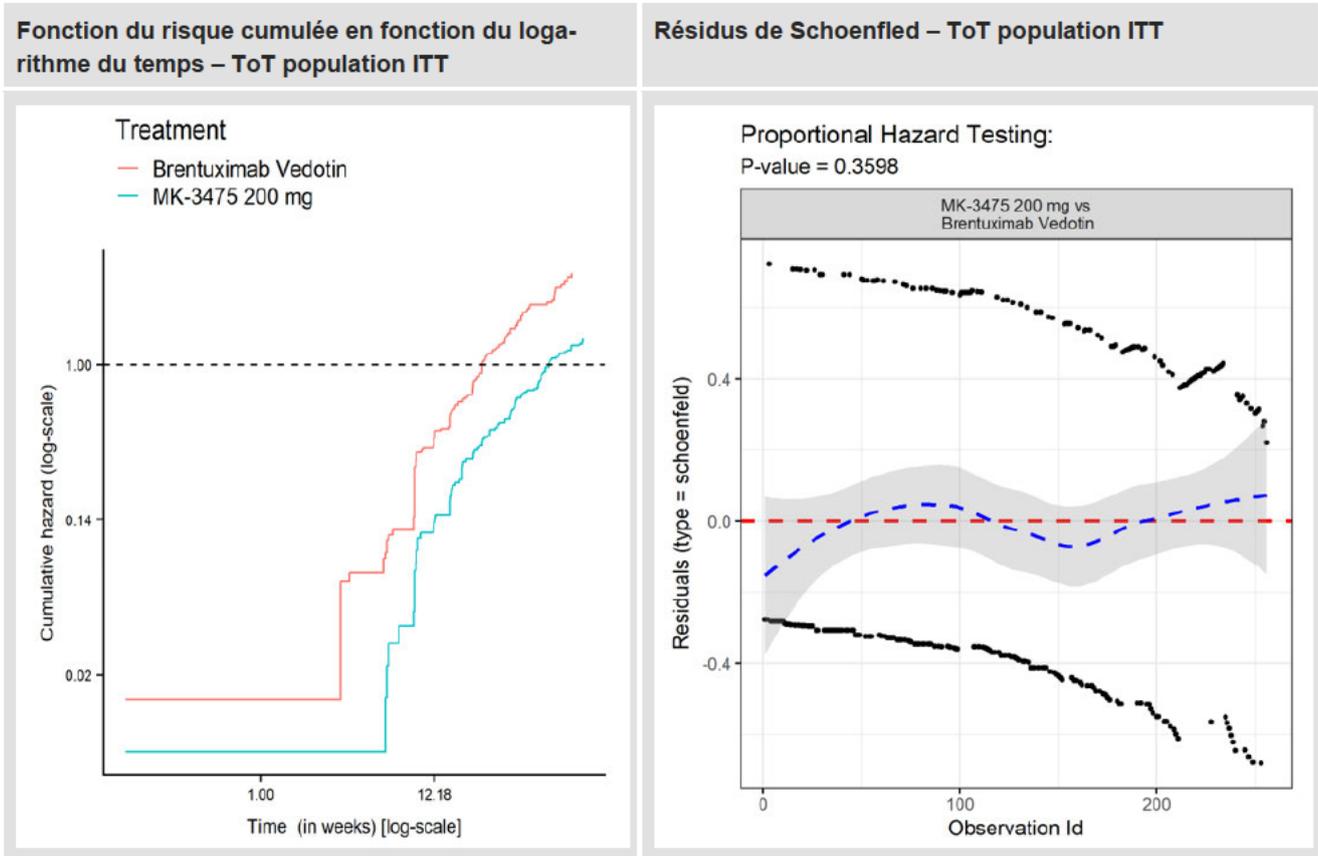
Le choix de la fonction paramétrique pour modéliser et extrapoler la ToT repose sur :

- Le meilleur ajustement statistique des données cliniques de l'essai pivot KN-204 en considérant les critères AIC et BIC. Les plus petites valeurs AIC et BIC indiquent un meilleur ajustement statistique de la fonction paramétrique aux données disponibles.

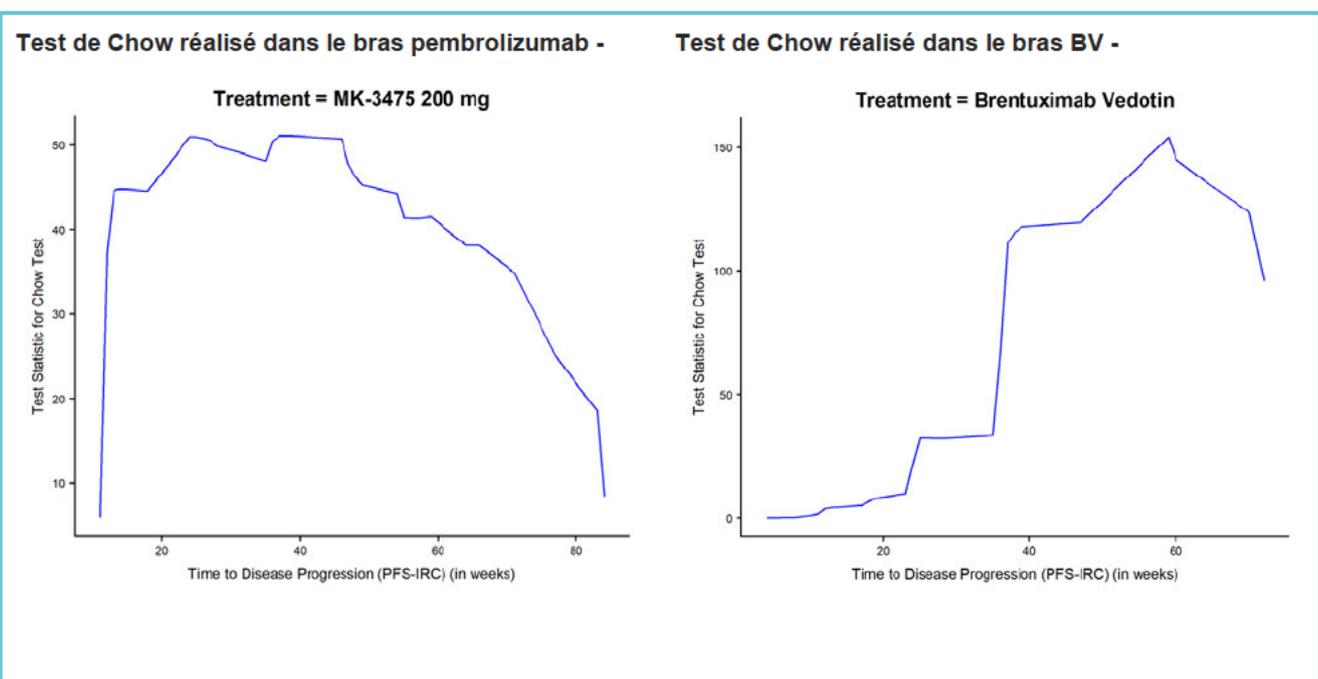
- L'inspection visuelle graphique des extrapolations.

Il est également à noter que les durées de traitement tiennent compte des règles d'arrêt de traitement suivantes en cohérence avec la durée de l'essai KN-204 :

- Pour pembrolizumab : durée maximale de traitement à 105 semaines (ou 35 cycles en continu);
- Pour BV : durée maximale de 105 semaines (35 cycles).

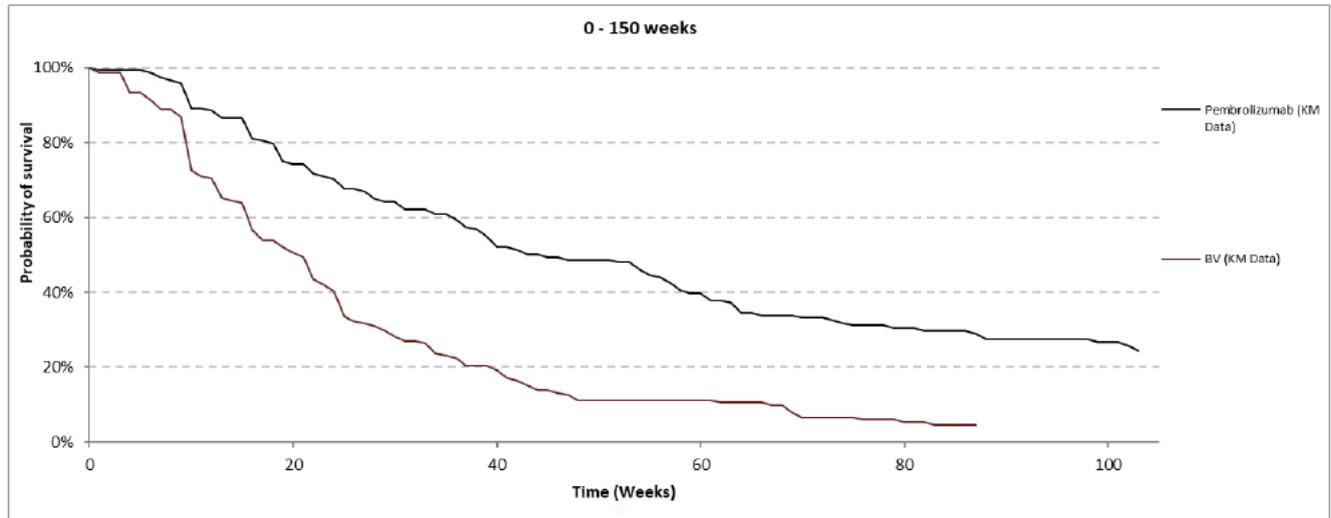


➔ Test de Chow



Les points de rupture temporels les plus cohérents observés pour la ToT dans les 2 bras de traitement à partir de l'analyse visuelle des courbes sont à 52 semaines et à 80 semaines.

Figure 6 : Courbe de Kaplan Meier (durée de traitement) - essai KN-204



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

### 4.2.1. Méthode d'estimation

Tableau 17 : Fréquence de collecte des questionnaire EQ-5D

Cycle de traitement	Screening	Cycle de traitement										Arrêt de traitement	Post-traitement
	1ère visite	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	Arrêt de traitement	30 jours après arrêt de traitement	
Semaines		S 1 (Baseline)	S 3	S 6	S 9	S 12	S 15	S 18	S 21	S24			
Pembroli- zumab		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
BV		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Collecte ques- tionnaires de qualité de vie		X		X		X		X		X	X	X	

Figure 7 Taux de remplissage du questionnaire EQ-5D au cours du temps

	Inclusion	Semaine 6	Semaine 12	Semaine 18	Semaine 24	Semaine 36	Semaine 48
Pembrolizumab	92,5 %	95,2 %	93,0 %	89,1 %	85,8 %	85,8 %	88,2 %
BV	93,3 %	92,6 %	88,7 %	81,1 %	81,2 %	77,6 %	77,1 %

## 4.3. Mesure et valorisation des coûts

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

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2020</sub>.

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

Tableau 18 Coût d'acquisition des médicaments pour le traitement du lymphome de hodgkin classique en rechute ou réfractaires en pré-progression

Traitements	Posologie	Conditionnement	Prix PPTC en euros par unité	Source
KEYTRUDA (pembrolizumab)	200 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse	Poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (verre) de 15 ml	1 323,52€	Liste en sus UCD : 9409535 (date d'application : 22/11/2019)
		Poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (verre) de 4 ml	2 647,04 €	Liste en sus UCD : 9419723 (date d'application : 22/11/2019)
ADCETRIS (Brentuximab vedotin)	1,8 mg/Kg, toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse	50 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion	2 991,02€	Liste en sus UCD : 9391344 (date d'application : 01/10/2019)

Tableau 19 Calcul pour l'estimation du coût d'administration

	Code GHM	Coût complet hors structure	Charges directes Spécialités pharmaceutiques facturables en sus	Coût complet hors structure sans les traitements en sus (€2018)	Effectif ATIH 2019	Répartition
Privé	28Z07Z	939,29 €	689,70 €	249,60 €	760 486	27%
Public	28Z07Z	1 170,85 €	699,18 €	471,67 €	2 099 145	73%
Coût moyen pondéré actualisé 2020						407,19 €

Tableau 20 Coût d'administration par traitement par cycle du modèle (une semaine)

Traitement	Coût 2020 (€)
Pembrolizumab	135,73 € (cycle de 3 semaines)
BV	135,73 € (cycle de 3 semaines)

Coût par cycle = Coût moyen €2020 \* la fréquence d'administration (1/3 semaines)

## Coût du transport

Tableau 21 Calcul pour l'estimation du coût de transport

Transports assis professionnalisés (TAP) pris en charge par l'assurance maladie	Nombre de trajets (millions)	Montant (millions d'€)	Répartition	Coût total moyen (€2016)	Total actualisé (€ 2020)	Aller ajusté sur les ALD (€ 2020)	Aller-retour ajusté sur les ALD
VSL	21,0	676,0	39,62%	40,13 €	39,37 €	31,89 €	63,78 €
Taxis	27,0	1344,0	50,94%				
Autres	5	107,0	9,43%				

## Coût de suivi de la pathologie

Tableau 22 : Fréquence des consultations et examens de suivi des patients LHc

Type de suivi	Fréquence de suivi en pré-progression	Fréquence de suivi en post-progression
Hématologue	<p>Une consultation tous les 3 mois la 1ère année soit une fréquence hebdomadaire de 4/52 semaines.</p> <p>Tous les 6 mois les deux années suivantes soit une fréquence hebdomadaire de 2/52 semaines.</p> <p>Annuellement jusqu'à la 5ème année soit une fréquence hebdomadaire de 1/52 semaines puis aucun suivi particulier.</p>	<p>Une consultation tous les mois la 1ère année soit une fréquence hebdomadaire de 12/52 semaines.</p> <p>Tous les 3 mois les deux années suivantes (années 2 et 3) soit une fréquence hebdomadaire de 4/52 semaines.</p> <p>Tous les 6 mois les deux années d'après (années 4 et 5), soit une fréquence hebdomadaire de 2/52 semaines.</p> <p>Annuellement la 6ème année soit une fréquence hebdomadaire de 1/52 semaines puis aucun suivi particulier à partir de la 7ème année.</p>
Hémogramme		
Vitesse de sédimentation		
Dosage de la CRP		
Dosage de la TSH	<p>Pour le suivi du traitement par pembrolizumab : un examen tous les trois mois soit une fréquence hebdomadaire de 4/52 semaines pendant deux ans.</p>	
Scanner	<p>Un scanner tous les 6 mois la première année soit une fréquence hebdomadaire de 2/52 semaines.</p> <p>Un scanner par an soit une fréquence hebdomadaire de 1/52 semaines jusqu'à 5 ans, puis aucun suivi particulier.</p>	<p>Un scanner tous les 6 mois la première année soit une fréquence hebdomadaire de 2/52 semaines.</p> <p>Un scanner par an soit une fréquence hebdomadaire de 1/52 semaines jusqu'à 5 ans, puis aucun suivi particulier.</p>
Répartition ville/hôpital	100% hôpital	

Tableau 23 : Coût des consultations médicales

Ressources	Honoraires avec dépassements	Nombre de consultations (incluant les actes techniques hors chirurgie)	Coût unitaire (€ 2018)	Coût unitaire

				actualisé (€, 2020)
Consultation hématologue	8 728 096,04 €	193 146	45,19 €	44,60 €
Coût total d'une consultation incluant les coûts de transport				108,38 €

Tableau 24 Coûts des actes biologiques inclus dans le suivi des patients

		Code	Cota- tion B	Tarif	Base fac- turée 2019	Montant remboursé 2019	% dépas- sements	Forfait ad- ditionnel	Coût tot- al en €2020
Hémogramme*		1104	25	6,75 €	413 787 301 €	321 825 703 €	22%	9,72 €	17,97 €
Vitesse de sédimen- tation*		1124	4	1,08 €	23 703 760 €	17 286 826 €	27%		11,09 €
Dosage de la CRP*		1804	8	2,16 €	74 002 551 €	56 907 936 €	23%		12,38 €
Coût moyen dosage CRP/Vitesse de sédimentation									11,74 €
TSH*		1488	59	15,93 €	7 940 298 €	5 289 043 €	33%		30,97 €
Coût du forfait additionnel	Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	17B	4,59 €					9,72 €
	Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	5B	1,35 €					
	Prélèvement par ponction veineuse	9050	1,5 PB	3,78 €					

Tableau 25 Forfait technique d'un scanner

Scanner	Forfait plein (≤ activité de référence)	Forfait réduit selon l'activité		
		Activité > activité de référence ≤ seuil 1	Activité > seuil 1 ≤ seuil 2	Activité > seuil 2
Amorti	68,88 €	55,66 €	47,74 €	32,00 €
Non-amorti	93,03 €			

Tableau 26 Coût des examens radiologiques

Code Actes	Tarif 2020	Forfait technique	Coeffi- cient ra- diologie	Fréquence en pré-progres- sion	Fréquence en post- progression	Coût unitaire
LCQK001	25,27€	80,96 €	15,8%			110,02 €

LCQH001		<p>Un scanner tous les 6 mois la première année soit une fréquence hebdomadaire de 2/52 semaines.</p> <p>Un scanner par an soit une fréquence hebdomadaire de 1/52 semaines jusqu'à 5 ans, puis aucun suivi particulier.</p>	<p>Un scanner tous les 3 mois la première année soit une fréquence hebdomadaire de 4/52 semaines.</p> <p>Un scanner tous les 6 mois les deux années suivantes (années 2 et 3) soit une fréquence hebdomadaire de 2/52 semaines.</p> <p>Un scanner par an jusqu'à la 6ème année soit une fréquence hebdomadaire de 1/52 semaines, puis aucun suivi particulier.</p>
---------	--	--	--

Coût unitaire d'un scanner = tarif 2020 + (coefficient radiologue\*tarif 2020) + forfait technique = 110,02 €

Tableau 27 Coûts des consultations et examens inclus dans le suivi des patients en pré-progression

Ressource	Année 1	Années 2 et 3	Année 4 et 5	à partir de l'année 6
Coût moyen unitaire d'une visite chez l'hématologue	108,38 €			
Coût visite hématologue	8,34 €	4,17 €	2,08 €	-
Actes et examens techniques	110,02 €			
LCQK001 / LCQH001	4,23 €	2,12 €	2,12 €	- €
Examens biologiques				
Hémogramme - coût unitaire	17,97 €			
Hémogramme - coût par semaine	1,38 €	0,69 €	0,35 €	- €
Vitesse de sédimentation/Dosage CRP - coût unitaire moyen	11,74 €			
Vitesse de sédimentation/Dosage CRP - coût moyen par semaine	0,90 €	0,45 €	0,23 €	- €

Dosage de la TSH - coût unitaire	30,97 €			
Dosage de la TSH - coût par semaine pendant toute la durée de traitement par pembrolizumab	2,38 €			
Total	14,85 €	7,43 €	4,77 €	- €

Tableau 28 Coûts des consultations et examens inclus dans le suivi des patients en post-progression

Ressource	Année 1	Années 2 et 3	Année 4 et 5	Année 6	A partir de l'année 7
Coût moyen unitaire d'une visite chez l'hématologue	108,38 €				
Coût visite hématologue	25,01 €	8,34 €	4,17 €	2,08 €	- €
Actes et examens techniques	110,02 €				
LCQK001 / LCQH001	8,46 €	4,23 €	2,12 €	2,12 €	- €
Examens biologiques					
Hémogramme - coût unitaire	17,97 €				
Hémogramme - coût par semaine	4,15 €	1,38 €	0,69 €	0,35 €	- €
Vitesse de sédimentation/Dosage CRP - coût unitaire moyen	11,74 €				
Vitesse de sédimentation/Dosage CRP - coût moyen par semaine	2,71 €	0,90 €	0,45 €	0,23 €	- €
Total	40,33 €	14,85 €	7,43 €	4,77 €	- €

### Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 29 Coûts des EI de grade 3 à 5 dont la fréquence est supérieure ou égale à 1%

EI	Coût total pondéré public/privé (y compris coûts de transport) (2020)	GHM associés
Anémie (Anaemia)	1 561,95 €	16M111 ; 16M11T ; 16M112
Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)	2 748,24 €	16M091 ; 16M092 ; 16M09T ; 16M093

<b>Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)</b>	3 134,86 €	16M121 ; 16M122 ; 16M12T
<b>Leucopénie (leucopenia)</b>	2 518,89 €	16M091 ; 16M092 ; 16M09T ; 16M093
<b>Lymphopénie (lymphopenia)</b>	1 886,31 €	16M091 ; 16M093 ; 16M09T
<b>Neutropénie (neutropenia)</b>	2 748,24 €	16M091 ; 16M092 ; 16M09T ; 16M093
<b>Thrombocytopénie</b>	2 251,85 €	16M131 ; 16M13T ; 16M132
<b>Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)</b>	1 466,92 €	05M17T ; 05K101 ; 05M171
<b>Diarrhée (Diarrhea)</b>	1 325,06 €	06K04J ; 06M03T ; 06M032 ; 06M033
<b>Nausée et Vomissement (vomiting)</b>	1 286,88 €	06M18T , 06M18Z
<b>Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)</b>	1 263,26 €	21M051 ; 21M05T
<b>Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)</b>	1 664,16 €	07M041 ; 07M04T ; 07M042 ; 07M043
<b>Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)</b>	3 224,25 €	04M053 ; 04M05T ; 04M052 ; 04M051
<b>Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)</b>	1 263,26 €	21M051 ; 21M05T
<b>Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)</b>	1 697,44 €	23K03J ; 23M20T ; 23M20Z
<b>Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)</b>	1 697,44 €	23K03J ; 23M20T ; 23M20Z
<b>Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)</b>	2 748,24 €	16M091 ; 16M092 ; 16M09T ; 16M093
<b>Prise de poids (weight increase)</b>	1 499,23 €	10M091 ; 10M09T ; 10M092
<b>Hypokaliémie (hypokalieamia)</b>	1 815,14 €	10M16T ; 10M163 ; 10M161
<b>Hypophosphatémie (hypophosphatemia)</b>	2 821,04 €	10M11T ; 10M111 ; 10M112
<b>Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)</b>	1 522,72 €	08M36Z ; 08M36T
<b>Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)</b>	1 900,24 €	01M11T ; 01M111 ; 01M113
<b>Paresthésie cutanée (paresthésia)</b>	1 498,56 €	01M35T ; 01M35Z

Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)	1 347,99 €	01M11T ; 01M111 ; 01M113
Insuffisance rénale (acute kidney injury)	3 410,71 €	11M062 ; 11M06T ; 11M063 ; 11M061
Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)	4 939,34 €	04M143 ; 04M142 ; 04M141
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)	3 224,25 €	04M053 ; 04M05T ; 04M052 ; 04M051
Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)	3 750,87 €	04M103 ; 04M102 ; 04M10T
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)	1 587,10 €	09M071 ; 09M07T ; 09C10J ; 09M072 ; 09M073 ; 09C101
Maladie vasculaire (vascular disease)	2 243,63 €	05M12T ; 05K061 ; 05M121 ; 05K06T
Fatigue	1 596,16 €	23M20T ; 23M20Z
Rash	1 416,23 €	09M14Z ; 09M14T
Dyspnée (dyspnea)	1 000,80 €	04M111
Augmentation des Lipases (lipase increase)	1 088,95 €	23K03J ; 23M20T ; 23M20Z
Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatase increased)	1 189,25 €	23K03J ; 23M20T ; 23M20Z
Augmentation des amylases (Amylase increase)	1 088,95 €	23K03J ; 23M20T ; 23M20Z

## Coûts des traitements post-progression

Tableau 30 Ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne) de l'essai KN-204 - population ITT

	Pembrolizumab(N=148)	BV(N=152)
BV	27,0%	3,0%
Nivolumab	5,9%	22,4%
Pembrolizumab	1,7%	16,5%
Bendamustine + BV	5,1%	0,7%
Etoposide + melphalan	Traitement associé à l'allogreffe, non utilisé en France	
Cyclophosphamide + fludarabine phosphate		
Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine tartrate	9,3%	15,7%
Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone	5,1%	15,0%

<b>Carmustine + cytarabine + etoposide + melphalan</b>	Traitements associés à l'allogreffe, non utilisés en France	
<b>Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure</b>	28,6%	9,5%
<b>Total</b>	100%	100%

Le tableau suivant présente la répartition de la ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne) repondérée après l'exclusion des stratégies thérapeutiques non pertinentes pour la pratique en France.

**Tableau 31 Ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne) de l'essai KN-204 après repondération - population ITT**

	<b>Pembrolizumab</b>	<b>BV</b>
<b>BV</b>	30.3%	3.4%
<b>Nivolumab</b>	6.6%	25.3%
<b>Pembrolizumab</b>	1.9%	18.5%
<b>Bendamustine + BV</b>	5.7%	0.8%
<b>Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone</b>	5.7%	16.9%
<b>Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine tartrate</b>	10.4%	17.7%
<b>Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure</b>	39.4%	17.4%
<b>Total</b>	100%	100%

Les durées de traitements appliquées en ligne ultérieure sont les durées observées dans l'essai clinique KN-204, auxquelles sont appliquées les règles d'arrêt de traitement évoquées avec les experts du comité scientifique.

Le tableau suivant présente les coûts des traitements de la ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne) dans l'indication faisant l'objet de la présente évaluation.

**Tableau 32 Coûts de traitements 2ème ligne**

<b>Traitement de ligne ultérieure en post-progression (4ème ligne)</b>	<b>Posologie</b>	<b>Conditionnement</b>	<b>Prix PPTC en euros (par unité)</b>	<b>Source</b>
<b>ADCETRIS (Brentuximab vedotin)</b>	1,8 mg/Kg, toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse	50 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion	2 991,02€	Base des médicaments et informations tarifaires UCD : 9391344 (date d'application : 01/10/2019)

<b>OPDIVO (nivolumab)</b>	3mg/Kg toutes les 2 semaines		1 boîte de 1, en flacon (verre) de 10 ml solution de 10mg/ml à diluer pour perfusion	1 323,52 €	Liste en sus UCD : 9409452 (Date d'application : 01/05/2019)
<b>KEYTRUDA (pembrolizumab)</b>	200mg toutes les 3 semaines		1 boîte de 1, en flacon (verre) de 4 ml solution de 25mg/ml à diluer pour perfusion	2 647,04 €	Liste en sus UCD : 9419723 (Date d'application : 22/11/2019)
<b>Bendamustine</b>	120mg/m <sup>2</sup> en deux administrations (J1 et J2) toutes les 4 semaines		Flacon de 25 MG pour solution à diluer de 2,5 MG/ML	Financement intra-GHS	Inta-GHS UCD : 9415317 (date de début : 22/06/2016)
<b>Bendamustine + BV</b>	Ben- damustine	120mg/m <sup>2</sup> en deux administrations (J1 et J2) toutes les 3 semaines	Flacon de 25 MG pour solution à diluer de 2,5 MG/ML	Financement intra-GHS	Inta-GHS UCD : 9415317 (date de début : 22/06/2016)
	BV	1,8 mg/Kg toutes les 3 semaines	Flacon de 50 mg	2 991,02 €	Liste en sus UCD : 9391344 (Date d'application : 01/10/2019)
<b>Cyclophosphamide + fludarabin</b>	Cyclo- phospha- mide	250mg/m <sup>2</sup> en 3 administrations toutes les 4 semaines	1 flacon de 500 mg à reconstituer dans 25 ml de solvant	Financement intra-GHS	Intra-GHS CIP : 3400955001454
	Fludara- bine	25mg/m <sup>2</sup> en 3 administrations toutes les 4 semaines	Flacon de 2 ml contient 50 mg	Financement intra-GHS	Rétrocession UCD : 9307800 (date d'application : 01/01/2010)

<b>Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine</b>	Ben-damustine	90 mg/m <sup>2</sup> en deux administrations toutes les 3 semaines	Flacon de 25 MG pour solution à diluer de 2,5 MG/ML	Financement intra-GHS	Inta-GHS UCD : 9415317 (date de début : 22/06/2016)
	Gemcitabine	800 mg/m <sup>2</sup> en 4 administrations toutes les 3 semaines	Flacons de 10 ml contenant 200 mg	Financement intra-GHS	Rétrocession UCD : 9318471 (Date d'application : 02/01/2017)
	Vinorelbine	20mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Flacon de 1 ml de solution à diluer pour perfusion contenant 10 mg	Financement intra-GHS	Rétrocession UCD : 9323791 (Date d'application : 01/01/2010)

## Coûts d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tableau 33 : Proportion de patients ayant reçu une GCS en pré-progression dans chacun des bras de l'essai KN-204

	% patients recevant une autogreffe	% de patients recevant une allogreffe
<b>Pem-bro-lizumab</b>	20,30%	9,50%
<b>BV</b>	22,40%	8,60%

Tableau 34 Synthèse des coûts moyens liés à une GCS

	Code GHM	Libellé GHM	Nombre de séjours en 2019	Coûts complets hors structure	Durée moyenne de séjours (DMS) en jours	Forfait hospitalier	Coût du GHM incluant le forfait hospitalier
Allo- greffe de cellules souches hématopoïétiques	27Z03Z	Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques	304	20 036 €	20,23	404,60 €	20 440,42 €
	Coût total d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques actualisé en 2020 incluant le transport						20 235,59 €
Allo- greffe de cellules souches hématopoïétiques	27Z021	Allogreffes de cellules souches	29	16 978 €	10,76	215,20 €	17 192,79 €

	hématopoïétiques, niveau 1					
27Z022	Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 2	310	37 778 €	29,30	586,00 €	38 364,20 €
27Z023	Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 3	344	51 440 €	37,13	742,60 €	52 182,10 €
27Z024	Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4	1 304	80 434 €	52,11	1 042,20 €	81 476,39 €
27Z04J	Greffes de cellules souches hématopoïétiques, en ambulatoire	358	1 134 €	-	- €	1 134,01 €
Coût total d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques actualisé en 2020 incluant le transport						57 715,41 €

## Coût de soins de fin de vie

Tableau 35 Calcul des coûts liés à la fin de vie

	Code GHM/GM E/MPP	Séjours	%	ENCC 2018	Coûts de transport	Coût total incluant le transport (aller) actualisé 2020
<b>TOTAL</b>		38 456	100%			6 342,22 €
<b>Hopital</b>			77,40%			6 983,23€
<b>MCO 2017</b>	23Z02	11 628	92%			6 847,89 €
<b>MCO Public (DGF)</b>	23Z02Z + 23Z02T	10 041	86%	7 022,08€	31,89€	6 961,69 €
<b>MCO Privé (OQN)</b>	23Z02Z + 23Z02T	1 587	14%	6 177,11 €	31,89€	6 127,83 €
<b>SSR 2018</b>		1 034	8%			8 505,26 €
<b>SSR Public (DAF)</b>	2303A1+ 2303B1 +2303C1	683	66%	9 662,41 €	31,89€	9 567,33 €
	2303A1	538		9 786,03 €		
	2303B1	43		8 866,32 €		
	2303C1	102		9 345,99 €		

<b>SSR Privé (OQN)</b>	2303A1+ 2303B1 +2303C1	351	34%	6 492,04 €	31,89€	6 438,62 €
	2303A1	258		6 709,29 €		
	2303B1	31		5 950,43 €		
	2303C1	62		5 858,80 €		
<b>Domicile 2018</b>			22,60%			4 146,89 €
<b>HAD</b>	04-Soins palliatifs	12098		211,59€	NA	4 146,89 €

Coût moyen MCO y compris coût de transport = (Coût moyen des GHM publics (6 961,69 €)\*% de séjour des GHM publics (86%))+(Coûts moyen des GHM privés (6 127,83 €)\*% de séjours des GHM privés (14%)) = 6 847,89 €

Coûts moyen SSR y compris coût de transport = (Coût moyen des GHE publics (9 567,33 €)\*% de séjour des GHE publics (66%))+(Coûts moyen des GHE privés (6 438,62 €)\*% de séjours des GHE privés (34%)) = 8 505,26 €

Coût moyen HAD = tarif journalier (211,59€) \* (Nombre de journées ENC (240 257) / Nombre de séquences ENC (12 098)) = 4 146,89 €

Coût moyen des soins palliatifs = Coût moyen des soins palliatifs à l'hôpital (6 847,89 € \*92% + 8 505,26 €\*8%)\*77,40% + Coût moyen des soins palliatifs en HAD (4 146,89 €)\*22,60% = 6 342,22 €

## 4.3.2. Validation

### Validation interne

Validation des simulations par rapport aux données de l'essai KN-204

Tableau 36 la SSP estimée dans le modèle en fonction du temps versus observée dans l'essai KN-204 – bras pembrolizumab

	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	5-ans	10-ans	15-ans
Données de l'essai KN-204	13,2	53,9%	35,5%	-	-	-	-
Fonction d'extrapolation Gompertz (extrapolation en morceaux à 26semaines)	13,57	53,37%	38,26%	32,37%	28,54	21,75%	13,23%

Tableau 37 la SSP estimée par le modèle en fonction du temps versus observée dans l'essai KN-204 – bras BV

	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	5-ans	10-ans	15-ans
Données de l'essai KN-204	8,3	35,6%	25,4%	-	-	-	-
Fonction d'extrapolation Gompertz (extrapolation en morceaux à 26 semaines)	6,67	36,86%	24,31%	20,13%	17,78%	17,23%	13,23%

## Validation externe

Validation des simulations du bras BV par rapport aux données publiées existantes

**Tableau 38** Caractéristiques des patients à l'inclusion et données de SSP selon les études

Source	Population étudiée	Médiane SSP	Proportion de patients				
			1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5-ans
<b>Chen et al. 2016</b>	Essai de phase II réalisé chez des patients âgés de 12 ans et plus, en rechute ou réfractaires après une GCS autologue  Médiane de lignes de traitements reçues : 3,5 (1-13)	9.3 mois (95% CI: 7.1, 12.2)  (médiane de suivi 35,1 mois)	~40%*	20-30%*			22% (95% CI: 13-31),
<b>Perrot et al 2016</b>	Etude rétrospective chez des patients avec un LHc confirmé histologiquement ayant rechuté après une GCS autologue ou après deux lignes de chimiothérapie (si les patients n'étaient pas candidats à la GCS en raison de leur âge, d'un prélèvement insuffisant de cellules souches ou d'une maladie chimiorésistante).  Médiane de lignes de traitement reçues : 4 (de 1 à 13)	6.8 mois (médiane de suivi=16 mois)	31.7% [25.6-38]	13.1% [7.4-20.5]	NR	NR	NR
<b>Garciaz et al 2016</b>	Etude rétrospective chez des patients avec un LHc confirmé histologiquement réfractaires ou en rechute après une GCS autologue ou allogénique, ou éligibles à une GCS autologue ou allogénique après un traitement par BV.  Médiane de lignes de traitement reçues : 2 (2-4)	Non atteinte  (Médiane de suivi= 13 mois)	67%	NR	NR	NR	NR

\*Valeurs graphiques ; NR = non renseigné

**Tableau 39** la SG modélisée en fonction du temps versus observée dans l'étude de Chen et al.

Source	Population étudiée	Médiane SG	Proportion de patients		
			1 an	3 ans	5-ans
<b>Chen et al. 2016</b>	Essai de phase II réalisé chez des patients âgés de 12 ans et plus, en rechute ou réfractaires après une GCS autologue  Médiane de lignes de traitements reçues : 3,5 (1-13)	40,5 mois (IC95%: 28.7-61.9) (médiane de suivi 35,1 mois)	~80%	50-60%*	41% (IC95%: 31-51)
<b>Extrapolation des données de SG avec la fonction Log-normale (Approche 1- Utilisation directe des données de l'étude de Chen et al.)</b>		46,23 mois	86,73%	58,42%	41,77%

\*Valeurs graphiques

Validation des simulations du bras pembrolizumab par rapport aux données externes

Tableau 40 la SSP de pembrolizumab, modélisée en fonction du temps versus observée dans l'essai KN-087

	Mé- diane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	5-ans	10-ans	15-ans
Données ob- servées de l'essai KN-087	13,6 mois [11,1- 16,7]	~50%*	32,2%	18,8%	ND	ND	ND
Fonction d'ex- trapolation Gompertz (ex- trapolation en morceaux à 52 semaines)	13,57	53,37%	38,26%	32,37%	28,54%	21,75%	13,23%

\*Valeurs graphiques ; ND = non disponible

Tableau 41 la SG modélisée en fonction du temps versus observée dans l'essai KN-087

	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans
Données observées de l'essai KN-087	Non atteinte	96,1%	91,1%	86,4%
Extrapolation des données de SG avec la fonction Log-normale (Approche 1- Utilisation directe des données de l'étude de Chen et al.)	46,23 mois	86,73%	58,42%	41,77%

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

### 4.4.1. Résultats dans l'analyse de référence

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

#### Population d'analyse

Tableau 42 Résultats d'efficacité exprimés en années de vie gagnées et en QALYs cumulés par patient

	Pembrolizumab	Brentuximab vedotin
<b>Années de vie (AV)</b>		
Sans progression (mois)	4,17	3,17
Avec progression (mois)	1,33	2,34
Total Années de Vie	5,50	5,50
Années de vie incrémentales (pem- brolizumab versus BV)	-	0,00
<b>QALYs</b>		
Sans progression (mois)	3,55	2,42
Avec progression (mois)	1,02	1,80
Total QALY	4,45	4,10

QALY incrémental (pembrolizumab versus BV)

-

0,35

Figure 8 Représentation graphique des QALY moyens par patients cumulés

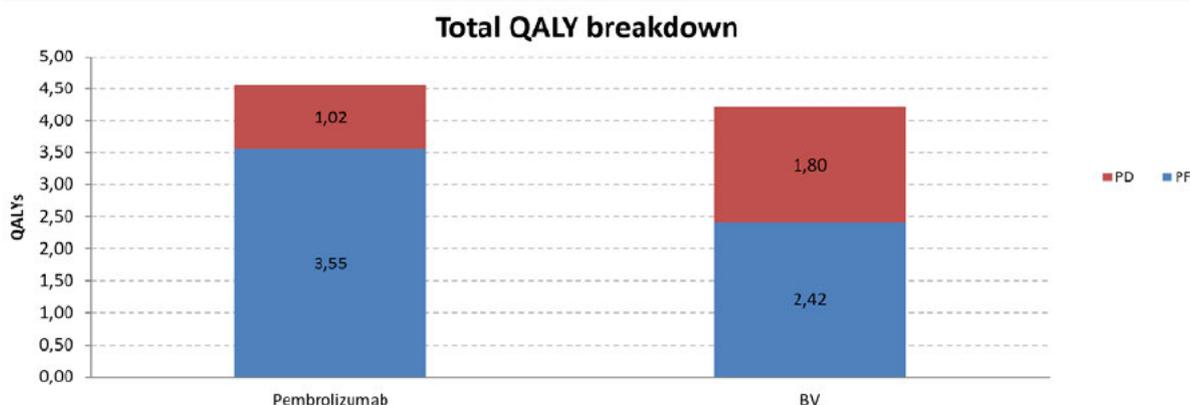


Tableau 43 Répartition des patients dans les trois états de santé du modèle sur l'horizon temporel du modèle

Evolution dans les différents états	Pembrolizumab			Brentuximab vedotin		
	Pré-progression (%)	Post-progression (%)	Décès (%)	Pré-progression (%)	Post-progression (%)	Décès (%)
A 6 mois	70,26%	25,06%	4,68%	53,34%	41,98%	4,68%
A 1 an	53,37%	33,36%	13,27%	36,86%	49,86%	13,27%
A 2 ans	38,26%	32,48%	29,26%	24,31%	46,43%	29,26%
A 3 ans	32,37%	26,05%	41,58%	20,13%	38,28%	41,58%
A 5 ans	28,54%	13,23%	58,23%	17,78%	23,99%	58,23%
A 10 ans	21,75%	0,00%	78,25%	17,23%	4,52%	78,25%
A 15 ans	13,23%	0,00%	86,77%	13,23%	0,00%	86,77%
A 20 ans	8,80%	0,00%	91,20%	8,80%	0,00%	91,20%

Tableau 44 Durée moyenne de traitement sur l'horizon temporel du modèle (20 ans)

	Pembrolizumab	Brentuximab vedotin
% sous traitement		
A 6 mois	67,57%	32,24%
A 1 an	47,97%	11,18%
A 2 ans	24,56%	2,99%
A 3 ans	0,00%	0,00%
A 5 ans	0,00%	0,00%
A 10 ans	0,00%	0,00%

A 15 ans	0,00%	0,00%
A 20 ans	0,00%	0,00%
Durée moyenne de traitement (non actualisée) en mois	12,60	6,27
Durée moyenne de traitement (actualisée) en mois	12,50	6,25

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

Tableau 45 Résultats sur les coûts (actualisés) par bras de traitement

	Pembrolizumab	Brentuximab vedotin
Coûts d'acquisition des médicaments	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████
Coût de suivi pré-progression	1 206 €	777 €
Coût de suivi post-progression	1 066 €	1 606 €
Coût d'acquisition des médicaments en post-progression	10 888 €	16 818 €
Coût de fin de vie	5 215 €	5 215 €
Coût des greffes de cellules souches	9 591 €	9 496 €
Coûts liés aux EI	1 031 €	1 080 €
Total (actualisé)	127 524 €	113 682 €
Coût incrémental vs. BV	-	13 842 €

#### Sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue en 3ème ligne)

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

Tableau 46 : Résultats sur les coûts (actualisés) par bras de traitement – Sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue en 3ème ligne)

	Pembrolizumab	Brentuximab vedotin
Coûts d'acquisition des médicaments	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████
Coût de suivi pré-progression	1 257 €	902 €
Coût de suivi post-progression	970 €	1 317 €
Coût des traitements en post-progression	10 179 €	14 683 €
Coût de fin de vie	5 215 €	5 215 €
Coûts de la greffe de cellules souches	9 465 €	8 253 €
Coûts liés aux EI	1 031 €	1 080 €
Total	145 132 €	112 599 €

Coût incrémental vs. BV	-	32 532 €
-------------------------	---	----------

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

Tableau 47 : Résultats en années de vie gagnées et en QALY – Sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue en 3ème ligne)

	Pembrolizumab	Brentuximab vedotin
<b>Années de vie (AV)</b>		
Sans progression (mois)	4,31	3,66
Avec progression (mois)	1,20	1,85
<b>Total AV</b>	<b>5,50</b>	<b>5,50</b>
Années de vie incrémentales (pembrolizumab versus BV)	-	0,00
<b>QALYs</b>		
Sans progression (mois)	3,67	2,79
Avec progression (mois)	0,92	1,42
<b>Total QALY</b>	<b>4,46</b>	<b>4,10</b>
QALY incrémental (pembrolizumab versus BV)	-	0,36

#### 4.4.1.5. Résultats de l'étude d'efficacité

Le RDCR de pembrolizumab comparé au BV est estimé à 90 494 € soit une augmentation de 227% par rapport à l'analyse de référence (39 990 €/QALY).

Tableau 48 Résultats de l'analyse coût-utilité (coût/QALY) – Sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue en 3ème ligne)

	Coûts totaux	QALYs	Dominance ou RDCR (€/QALY)
Brentuximab vedotin	112 599 €	4,10	-
Pembrolizumab	145 132 €	4,46	90 494 €

QALY: Quality adjusted life year; RDCR: Ratio différentiel coût-résultat

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

### 4.4.2.1. Analyse déterministe

Les paramètres du modèle susceptibles de générer de l'incertitude sont les suivants :

- Les caractéristiques des patients ;
- Les paramètres liés aux extrapolations des courbes des survies globale et sans progression ;
- Les valeurs des scores d'utilité utilisées ;

- La valeur de la désutilité liée aux EI (dépendant des scores d'utilité des patients avec et sans EI de grade 3 à 5 et de la durée moyenne des EI) ;
- Les différents coûts relatifs aux traitements ou suivi (traitement, administration, suivi, soins de fin de vie, EI)

Tableau 49 Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Valeur de référence	Analyse de sensibilité		Source/justification
		Borne basse	Borne haute	
<b>Information sur le patient</b>				
Poids des patients (kg)	76,6	69,45	83,75	Essai KN-204 patients français Ecart-type=17,5
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,9	1,77	2,03	Essai KN-204 patients français Ecart-type=0,3
Age (moyenne)	54,50	47,06	61,94	Essai KN-204 patients français Ecart-type=18,60
Sexe (% femmes)	42,8%	27,0	40,00	Essai KN-204 patients français +/- 20%
<b>Taux d'actualisation</b>				
Coûts	0,03	0,00	0,06	Recommandations de la HAS (45)
Résultats	0,03	0,00	0,06	
<b>Coûts de traitements</b>				
Coût d'acquisition de pembrolizumab	5 198,79	4 159,03	6 238,54	Base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie (Site BdM-IT) +/- 20%
Coût d'acquisition de BV	8 099,57	6 479,66	9 719,49	
<b>Autres coûts</b>				
Coût d'administration (dont coûts de transport)	156,99 €	125,59	188,39	GHM : 28Z07Z + rapport de la cour des comptes +/-20%
Coûts de fin de vie	5 992,33€	5 074	7 611	MCO : GHM 23Z02Z ; SSR : GME 2303A1, 2303B1 et 2303C1 ; HAD : MPP 04

					InVS +/-20%
Coûts d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques	Greffe autologue	19 693,58 €	16 188	24 283	GHM : 27Z021 ; 27Z022 ; 27Z023 ; 27Z024 ; 27Z04J ; 27Z03Z +/-20%
	Greffe allogénique	56 629,62 €	46 172	69 258	
% de greffe de cellules souches hématopoïétiques	% Patients recevant une greffe autologue - Pembrolizumab	0,20	0,16	0,24	Etude KN-204
	% Patients recevant une greffe autologue - BV	0,22	0,18	0,27	
	% Patients recevant une greffe allogénique - Pembrolizumab	0,10	0,08	0,11	
	% Patients recevant une greffe allogénique - BV	0,09	0,07	0,10	
<b>Fréquences de suivi en pré-progression</b>					
Année 1 – Consultation		0,08	0,06	0,09	Avis d'experts +/-20%
Année 1 -Hémogramme		0,08	0,06	0,09	
Année 1 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,		0,08	0,06	0,09	
Année 1 – TSH		0,08	0,06	0,09	
Année 1 – Scan		0,04	0,03	0,05	
Année 2 and 3 - Consultation		0,04	0,03	0,05	
Année 2 and 3 - Hémogramme		0,04	0,03	0,05	
Année 2 and 3 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,		0,04	0,03	0,05	
Année 2 and 3 – TSH		0,08	0,06	0,09	
Année 2 and 3 – Scan		0,02	0,02	0,02	
Année 4 and 5 - Consultation		0,02	0,02	0,02	
Année 4 and 5 - Hémogramme		0,02	0,02	0,02	
Année 4 and 5 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,		0,02	0,02	0,02	
Année 4 and 5 – TSH		0,00	0,00	0,00	
Année 4 and 5 – Scan		0,02	0,02	0,02	
Année 6 – Consultation		0,00	0,00	0,00	
Année 6 - Hémogramme		0,00	0,00	0,00	
Année 6 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,		0,00	0,00	0,00	

Année 6 – TSH	0,00	0,00	0,00	
Année 6 – Scan	0,00	0,00	0,00	
<b>Fréquences de suivi en post-progression</b>				
Année 1 – Consultation	0,23	0,18	0,28	NABM. CCAM et Améli +/-20%
Année 1 -Hémogramme	0,23	0,18	0,28	
Année 1 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,	0,23	0,18	0,28	
Année 1 - TSH	0,00	0,00	0,00	
Année 1 - Scan	0,08	0,06	0,09	
Année 2 and 3 - Consultation	0,08	0,06	0,09	
Année 2 and 3 - Hémogramme	0,08	0,06	0,09	
Année 2 and 3 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,	0,08	0,06	0,09	
Année 2 and 3 - TSH	0,00	0,00	0,00	
Année 2 and 3 - Scan	0,04	0,03	0,05	
Année 4 and 5 - Consultation	0,04	0,03	0,05	
Année 4 and 5 - Hémogramme	0,04	0,03	0,05	
Année 4 and 5 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,	0,04	0,03	0,05	
Année 4 and 5 - TSH	0,00	0,00	0,00	
Année 4 and 5 - Scan	0,02	0,02	0,02	
Année 6 - Consultation	0,02	0,02	0,02	
Année 6 - Hémogramme	0,02	0,02	0,02	
Année 6 - Vitesse de sédimentation (VS) ou dosage de la CRP,	0,02	0,02	0,02	
Année 6 - TSH	0,00	0,00	0,00	
Année 6 - Scan	0,02	0,02	0,02	
<b>Coût de prise en charge des effets indésirables (€)</b>				
Anémie (Anaemia)	1 547,82 €	1 250	1 874	Coûts des GHM associés +/-20%
Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)	2 825,20 €	2 199	3 298	
Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)	3 242,13 €	2 508	3 762	
Leucopénie (leucopenia)	2 568,13 €	2 015	3 023	
Lymphopénie (lymphopenia)	1 919,42 €	1 509	2 264	
Neutropénie (neutropenia)	2 825,20 €	2 199	3 298	
Thrombocytopénie	2 023,28 €	1 801	2 702	
Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)	1 465,21 €	1 174	1 760	

Diarrhée (Diarrhea)	1 307,42 €	1 060	1 590
Nausée et Vomissement (vomiting)	1 250,39 €	1 030	1 544
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	1 245,99 €	1 011	1 516
Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)	1 697,33 €	1 331	1 997
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)	3 247,32 €	2 579	3 869
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	1 245,99 €	1 011	1 516
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	1 655,39 €	1 358	2 037
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	1 655,39 €	1 358	2 037
Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)	2 825,20 €	2 199	3 298
Prise de poids (weight increase)	1 502,40 €	1 199	1 799
Hypokaliémie (hypokalieamia)	1 853,78 €	1 452	2 178
Hypophosphatémie (hypophosphatemia)	1 803,98 €	2 257	3 385
Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	1 453,45 €	1 218	1 827
Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)	1 832,61 €	1 520	2 280
Paresthésie cutanée (paresthesia)	1 459,79 €	1 199	1 798
Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)	1 293,11 €	1 078	1 618
Insuffisance rénale (acute kidney injury)	3 397,43 €	2 729	4 093
Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)	5 217,25 €	3 951	5 927
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)	3 247,32 €	2 579	3 869
Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)	3 798,41 €	3 001	4 501
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)	1 527,86 €	1 270	1 905
Maladie vasculaire (vascular disease)	2 175,33 €	1 795	2 692
Fatigue	1 569,54 €	1 277	1 915
Rash	1 625,32 €	1 133	1 699
Dyspnée (dyspnea)	985,30 €	801	1 201
Augmentation des Lipases (lipase increase)	1 073,14 €	871	1 307

Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatae increased)	1 164,65 €	951	1 427	
Augmentation des amylases (Amylase increase)	1 073,14 €	871	1 307	
<b>Incidence des EI (prembrolizumab)</b>				
Anémie (Anaemia)	0,04	0,03	0,05	KN-204 +/-20%
Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)	0,01	0,01	0,02	
Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)	0,01	0,01	0,02	
Leucopénie (leucopenia)	0,00	0,00	0,00	
Lymphopénie (lymphopenia)	0,00	0,00	0,00	
Neutropénie (neutropenia)	0,03	0,02	0,03	
Thrombocytopénie	0,03	0,02	0,03	
Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)	0,02	0,02	0,02	
Diarrhée (Diarrhea)	0,02	0,02	0,02	
Nausée et Vomissement (vomiting)	0,01	0,01	0,02	
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	0,02	0,02	0,02	
Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)	0,01	0,01	0,02	
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)	0,05	0,04	0,06	
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	0,00	0,00	0,00	
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	0,01	0,01	0,02	
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	0,01	0,01	0,01	
Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)	0,01	0,01	0,01	
Prise de poids (weight increase)	0,02	0,02	0,02	
Hypokaliémie (hypokalieamia)	0,01	0,01	0,01	
Hypophosphatémie (hypophosphatemia)	0,00	0,00	0,00	
Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	0,01	0,01	0,01	
Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)	0,01	0,01	0,01	
Paresthésie cutanée (paresthésia)	0,00	0,00	0,00	

Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)	0,00	0,00	0,00	
Insufisance rénale (acute kidney injury)	0,02	0,02	0,02	
Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)	0,01	0,01	0,02	
Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)	0,04	0,03	0,05	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)	0,00	0,00	0,00	
Maladie vasculaire (vascular disease)	0,01	0,01	0,01	
Fatigue	0,03	0,02	0,03	
Rash	0,00	0,00	0,00	
Dyspnée (dyspnea)	0,00	0,00	0,00	
Augmentation des Lipases (lipase increase)	0,00	0,00	0,00	
Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatase increased)	0,00	0,00	0,00	
Augmentation des amylases (Amylase increase)	0,00	0,00	0,00	
<b>Incidence des EI (BV)</b>				
Anémie (Anaemia)	0,03	0,03	0,04	KN-204 +/-20%
Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)	0,01	0,01	0,01	
Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)	0,00	0,00	0,00	
Leucopénie (leucopenia)	0,02	0,02	0,02	
Lymphopénie (lymphopenia)	0,01	0,01	0,02	
Neutropénie (neutropenia)	0,09	0,07	0,10	
Thrombocytopénie	0,00	0,00	0,00	
Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)	0,01	0,01	0,02	
Diarrhée (Diarrhea)	0,01	0,01	0,01	
Nausée et Vomissement (vomiting)	0,00	0,00	0,00	
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	0,03	0,02	0,03	
Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)	0,00	0,00	0,00	
Pneumonie (pneumonia ; pneumonitis)	0,03	0,03	0,04	
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	0,02	0,02	0,02	
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	0,02	0,02	0,02	

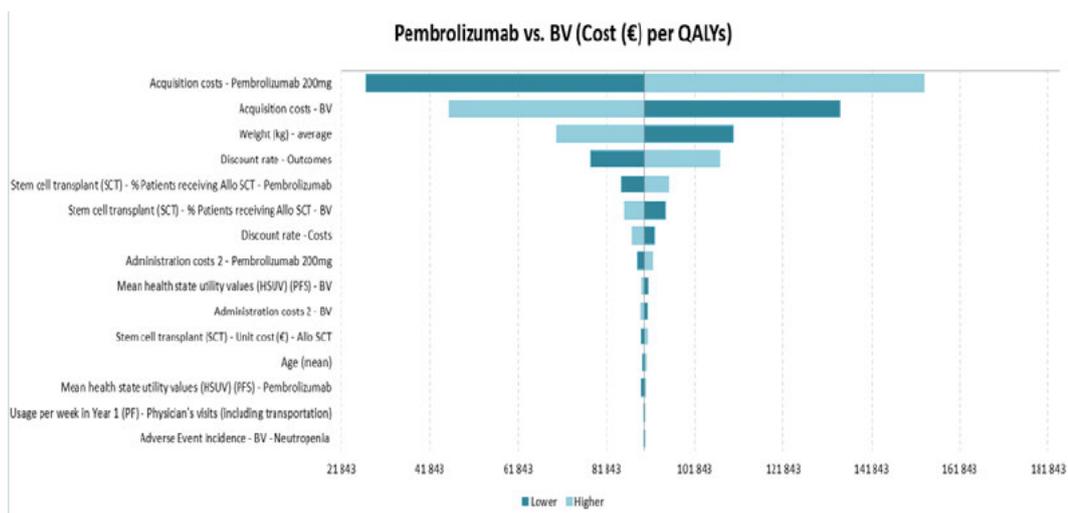
Augmentation des transférases (alanine amino-transferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	0,01	0,01	0,02	
Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)	0,00	0,00	0,00	
Prise de poids (weight increase)	0,05	0,04	0,06	
Hypokaliémie (hypokalieamia)	0,02	0,02	0,02	
Hypophosphatémie (hypophosphatemia)	0,01	0,01	0,02	
Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	0,01	0,01	0,02	
Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)	0,03	0,03	0,04	
Paresthésie cutanée (paresthésia)	0,01	0,01	0,02	
Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)	0,01	0,01	0,02	
Insuffisance rénale (acute kidney injury)	0,01	0,01	0,01	
Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)	0,01	0,01	0,01	
Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)	0,01	0,01	0,01	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)	0,01	0,01	0,02	
Maladie vasculaire (vascular disease)	0,01	0,01	0,02	
Fatigue	0,02	0,02	0,02	
Rash	0,00	0,00	0,00	
Dyspnée (dyspnea)	0,00	0,00	0,00	
Augmentation des Lipases (lipase increase)	0,00	0,00	0,00	
Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatase increased)	0,00	0,00	0,00	
Augmentation des amylases (Amylase increase)	0,00	0,00	0,00	
<b>Valeurs d'utilité</b>				
Utilité sans progression de Pembrolizumab	0,85	0,84	0,87	Utilité KN-204 – algorithme français (IC95%)
Utilité sans progression de BV	0,76	0,74	0,79	Utilité KN-204 – algorithme français (IC95%)
Utilité en progression	0,77	0,74	0,80	Utilité KN-204 – algorithme français (IC95%)

Tableau 50 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe vs BV

Paramètres	Analyse de sensibilité		Borne basse			Borne haute		
	Borne basse	Borne haute	Coût incremental	Gain en QALYs	RDCR	Coût incremental	Gain en QALYs	RDCR
Coûts d'acquisition - Pembrolizumab 200mg	4 159,03	6 238,54	- 5 285	0,35	-15 269	32 970	0,35	95 249
Coûts d'acquisition - BV	6 479,66	9 719,49	29 281	0,35	84 591	- 1 596	0,35	-4 611
Poids (kg) - moyenne	69,45	83,75	20 814	0,35	60 130	6 871	0,35	19 849
Taux d'actualisation – Résultats cliniques	0,00	0,06	13 842	0,40	34 489	13 842	0,29	47 648
Greffe cellules souches (SCT) - % Patients recevant Allo SCT – Pembrolizumab	0,08	0,11	12 746	0,35	36 822	14 939	0,35	43 158
Greffe cellules souches (SCT) - % Patients recevant Allo SCT - BV	0,07	0,10	14 749	0,35	42 858	12 850	0,35	37 122
Greffe cellules souches (SCT) - % Patients recevant Auto SCT - BV	0,18	0,27	14 835	0,35	42 609	12 936	0,35	37 371
Greffe cellules souches (SCT) - % Patients recevant Auto SCT - Pembrolizumab	0,16	0,24	13 021	0,35	37 616	14 664	0,35	42 363
Coûts d'administration 2 - Pembrolizumab 200mg	125,59	188,39	13 296	0,35	38 412	14 389	0,35	41 568
Taux d'actualisation – Coûts	0,00	0,06	14 325	0,35	41 382	13 205	0,35	38 148

### Analyse de sensibilité déterministe de la sous-population (exploratoire)

Figure 9 Diagramme de Tornado vs. BV



#### 4.4.2.2. Analyse probabiliste

##### Pour les caractéristiques des patients :

Une distribution log-normale et les intervalles de confiance à 95% calculés à partir des écart-types ont été utilisés pour l'âge et le poids.

##### Pour les paramètres des modèles de survie :

La distribution multi-normale a été choisie pour tenir compte de la corrélation entre les paramètres des lois utilisées pour estimer les données de survie dans le modèle.

##### Pour les utilités et l'incidence des EI :

La distribution bêta a été choisie pour tenir compte des utilités par état de santé à partir des moyennes et des intervalles de confiance issus de l'essai KN-204 ainsi que de l'incidence des EI à partir du nombre d'événements observés dans l'essai KN-204

##### Pour les coûts :

Une distribution gamma a été considérée, en faisant l'hypothèse d'une variation de  $\pm 20\%$  autour de la moyenne ou les intervalles de crédibilité à 95% calculés à partir des écart-types ont été utilisés

Pour les paramètres liés à la distribution des traitements en ligne ultérieure (4ème ligne), la distribution dirichlet a été choisie.

Tableau 51 Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste

Paramètres	Valeur de référence	Distribution		Source/justification
		Loi	Paramètres	
Information sur le patient				
Poids des patients (kg)	76,60	Log-normale	Les intervalles de confiance à 95% calculés à partir des écart-types	Essai KN-204 patients français Ecart-type=17,5
Durées de traitements de la ligne ultérieure en post-progression (4ème ligne) en mois				
BV	8,34	Gamma	+/- 20%	KN204 +/- 20%
Nivolumab	19,32			KN204 +/- 20%
Pembrolizumab	16,70			KN204 +/- 20%
BV + bendamustine	7,95			KN204 +/- 20%

Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone		2,45			KN204 +/- 20%
Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine		2,54			KN204 +/- 20%
Taux d'utilisation des traitements de la ligne ultérieure en post-progression (4ème ligne) – bras pembrolizumab					
BV		0,30	Dirichlet	+/- 20%	KN204 +/- 20%
Nivolumab		0,07			
Pembrolizumab		0,02			
BV + bendamustine		0,06			
Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone		0,06			
Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine		0,10			
Taux d'utilisation des traitements de la ligne ultérieure en post-progression (4ème ligne) – bras BV					
BV		0,03	Dirichlet	+/- 20%	KN204 +/- 20%
Nivolumab		0,25			
Pembrolizumab		0,19			
BV + bendamustine		0,01			
Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone		0,17			
Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine		0,18			
Autres coûts					
Coûts de fin de vie		5 992,33€			MCO : GHM 23Z02Z ; SSR : GME 2303A1, 2303B1 et 2303C1 ; HAD : MPP 04 InVS +/-20%
Coûts d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques	Greffe autologue	19 693,58 €			GHM : 27Z021 ; 27Z022 ; 27Z023 ; 27Z024 ; 27Z04J ; 27Z03Z +/-20%
	Greffe allogénique	56 629,62 €			
Fréquences de suivi en pré-progression					
Année 1	Scanner	0,04	Gamma	+/- 20%	Avis d'experts

	Autres examens/consultation		0,08			+/-20%
Années 2 et 3	Scanner		0,02			
	Autres examens/consultation		0,04			
Années 4 et 5	Scanner		0,02			
	Autres examens/consultation		0,02			
Fréquences de suivi en post-progression						
Année 1	Scanner		0,08			
	Autres examens/consultation		0,23			
Années 2 et 3	Scanner		0,04			
	Autres examens/consultation		0,08			
Années 4 et 5	Scanner		0,02			
	Autres examens/consultation		0,04			
Année 6	Scanner		0,02			
	Autres examens/consultation		0,02			
Coûts de prise en charge des effets indésirables de grade 3 à 5 [€]						
Anémie (Anaemia)			1 547,82 €	Gamma	+/- 20%	Coûts des GHM associés +/-20%
Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)			2 825,20 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)			3 242,13 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Leucopénie (leucopenia)			2 568,13 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Lymphopénie (lymphopenia)			1 919,42 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Neutropénie (neutropenia)			2 825,20 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Thrombocytopénie			2 023,28 €			Coûts des GHM associés

					+/-20%
Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)		1 465,21 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Diarrhée (Diarrhea)		1 307,42 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Nausée et Vomissement (vomiting)		1 250,39 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)		1 245,99 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)		1 697,33 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)		3 247,32 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)		1 245,99 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)		1 655,39 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)		1 655,39 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)		2 825,20 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Prise de poids (weight increase)		1 502,40 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Hypokaliémie (hypokalieamia)		1 853,78 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Hypophosphatémie (hypophosphatemia)		1 803,98 €			Coûts des GHM associés +/-20%

Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	1 453,45 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)	1 832,61 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Paresthésie cutanée (paresthesia)	1 459,79 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)	1 293,11 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Insuffisance rénale (acute kidney injury)	3 397,43 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)	5 217,25 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)	3 247,32 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)	3 798,41 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)	1 527,86 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Maladie vasculaire (vascular disease)	2 175,33 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Fatigue	1 569,54 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Rash	1 625,32 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Dyspnée (dyspnea)	985,30 €		Coûts des GHM associés +/-20%
Augmentation des Lipases (lipase increase)	1 073,14 €		Coûts des GHM associés +/-20%

Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatase increased)		1 164,65 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Augmentation des amylases (Amylase increase)		1 073,14 €			Coûts des GHM associés +/-20%
Incidence des EI de grade 3 à 5 (pembrolizumab)					
Anémie (Anaemia)		0,04	Bêta	Alpha = Alpha = nombre d'évènements Beta = Nombre de patients - alpha	KN-204
Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)		0,01			
Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)		0,01			
Leucopénie (leucopenia)		0,00			
Lymphopénie (lymphopenia)		0,00			
Neutropénie (neutropenia)		0,03			
Thrombocytopénie		0,03			
Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)		0,02			
Diarrhée (Diarrhea)		0,02			
Nausée et Vomissement (vomiting)		0,01			
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)		0,02			
Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)		0,01			
Pneumonie (pneumonia ; pneumonitis)		0,05			
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)		0,00			
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)		0,01			
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)		0,01			
Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)		0,01			
Prise de poids (weight increase)		0,02			
Hypokaliémie (hypokalaemia)		0,01			

	Hypophosphatémie (hypophosphatemia)	0,00			
	Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	0,01			
	Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)	0,01			
	Paresthésie cutanée (paresthesia)	0,00			
	Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)	0,00			
	Insuffisance rénale (acute kidney injury)	0,02			
	Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)	0,01			
	Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)	0,04			
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)	0,00			
	Maladie vasculaire (vascular disease)	0,01			
	Fatigue	0,03			
	Rash	0,00			
	Dyspnée (dyspnea)	0,00			
	Augmentation des Lipases (lipase increase)	0,00			
	Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatase increased)	0,00			
	Augmentation des amylases (Amylase increase)	0,00			
Incidence des EI de grade 3 à 5 (BV)					
<b>Anémie (Anaemia)</b>		0,03	Bêta	Alpha = nombre d'évènements  Beta = Nombre de patients - alpha	KN-204
<b>Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)</b>		0,01			
<b>Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)</b>		0,00			
<b>Leucopénie (leucopenia)</b>		0,02			
<b>Lymphopénie (lymphopenia)</b>		0,01			
<b>Neutropénie (neutropenia)</b>		0,09			
<b>Thrombocytopénie</b>		0,00			

Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)		0,01
Diarrhée (Diarrhea)		0,01
Nausée et Vomissement (vomiting)		0,00
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)		0,03
Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)		0,00
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)		0,03
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)		0,02
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)		0,02
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)		0,01
Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)		0,00
Prise de poids (weight increase)		0,05
Hypokaliémie (hypokalieamia)		0,02
Hypophosphatémie (hypophosphatemia)		0,01
Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)		0,01
Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)		0,03
Paresthésie cutanée (paresthesia)		0,01
Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)		0,01
Insuffisance rénale (acute kidney injury)		0,01
Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)		0,01

Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)		0,01			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)		0,01			
Maladie vasculaire (vascular disease)		0,01			
Fatigue		0,02			
Rash		0,00			
Dyspnée (dyspnea)		0,00			
Augmentation des Lipases (lipase increase)		0,00			
Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatase increased)		0,00			
Augmentation des amylases (Amylase increase)		0,00			
Taux de greffe de cellules souches hématopoïétiques – Bras pembrolizumab					
Greffe autologue		20,3 %	Bêta	+/-20%	KN-204 +/-20%
Greffe allogénique		9,5 %			
Taux de greffe de cellules souches hématopoïétiques – Bras BV					
Greffe autologue		22,4 %	Bêta	+/-20%	KN-204 +/-20%
Greffe allogénique		8,6 %			
Valeurs d'utilité					
Intercept		0,72566	Normal multi-varié	Les intervalles de confiance à 95% calculés à partir des écart-types	Utilité KN-204 – algorithme français (IC95%)
Traitement		0,08708			Utilité KN-204 – algorithme français (IC95%)
SSP		0,0385			Utilité KN-204 – algorithme français
Durées des EIs de grade 3 à 5					
Anémie (Anaemia)		1,88	Log-normale	+/- 20%	Durées moyennes de séjours (DMS) des GHM associés +/- 20%
Neutropénie Fébrile (febrile neutropenia)		4,02			
Purpura thrombopénique immunitaire (immune thrombocytopenic purpura)		3,90			
Leucopénie (leucopenia)		3,29			
Lymphopénie (lymphopenia)		1,97			

Neutropénie (neutropenia)	4,02
Thrombocytopénie	1,67
Cardiopathies mal définies (cardiac disorders)	1,31
Diarrhée (Diarrhea)	0,88
Nausée et Vomissement (vomiting)	1,80
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	0,99
Fonction hépatique anormale (hepatic function abnormal)	1,48
Pneumonie (pneumonia ; pneumotitis)	6,14
Réaction allergique au point d'injection (infusion related reaction ; general disorders and administration site conditions)	0,99
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	2,37
Augmentation des transférases (alanine aminotransferase increase ; aspartate aminotransferase increase)	2,37
Diminution des neutrophiles (neutrophile count decrease)	4,02
Prise de poids (weight increase)	1,99
Hypokaliémie (hypokalieamia)	3,02
Hypophosphatémie (hypophosphatemia)	1,18
Troubles musculo-squelettiques (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	1,37
Neuropathie périphérique (neuropathy peripheral)	2,57
Paresthésie cutanée (paresthesia)	1,76
Neuropathie sensorielle périphérique (peripheral sensory neuropathy)	2,57
Insuffisance rénale (acute kidney injury)	5,69

Affection interstitielle des poumons (interstitial lung disease)		9,99			
Embolie pulmonaire (pulmonary embolism)		6,14			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (skin and sub-cutaneous TISSUE disorders)		6,66			
Maladie vasculaire (vascular disease)		2,06			
Fatigue		1,25			
Rash		2,62			
Dyspnée (dyspnea)		1,77			
Augmentation des Lipases (lipase increase)		0,87			
Augmentation des phosphatases alcalines (Blood alkaline phosphatase increased)		0,88			
Augmentation des amylases (Amylase increase)		0,88			
Extrapolation des données					
Survie globale (SG)			Multi-normale	Les intervalles de confiance à 95% calculés à partir des écart-types	Les bornes basses et hautes utilisées pour les paramètres des lois statistiques ont été définies par les valeurs à 2,5% et 97,5% des lois normales centrées sur les paramètres.
Coefficient 1- Pembrolizumab		5,31			
Coefficient 2 – Pembrolizumab		0,19			
Coefficient 1 – BV		5,31			
Coefficient 2 - BV		0,19			
Survie sans progression (SSP)					
Coefficient 1- Pembrolizumab		-0,02			
Coefficient 2 – Pembrolizumab		-4,47			
Coefficient 1 – BV		-0,01			
Coefficient 2 - BV		-4,61			
Durée de traitement (ToT)					
Coefficient 1- Pembrolizumab		4,01			
Coefficient 2 – Pembrolizumab		0,67			
Coefficient 1 – BV		3,46			
Coefficient 2 - BV		-0,24			

Figure 10 : Plan coût-efficacité vs BV

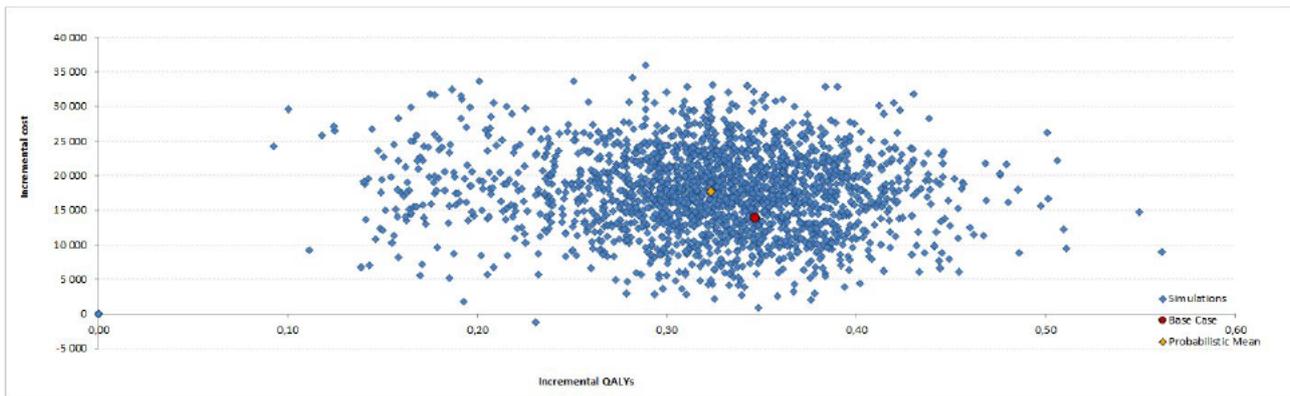
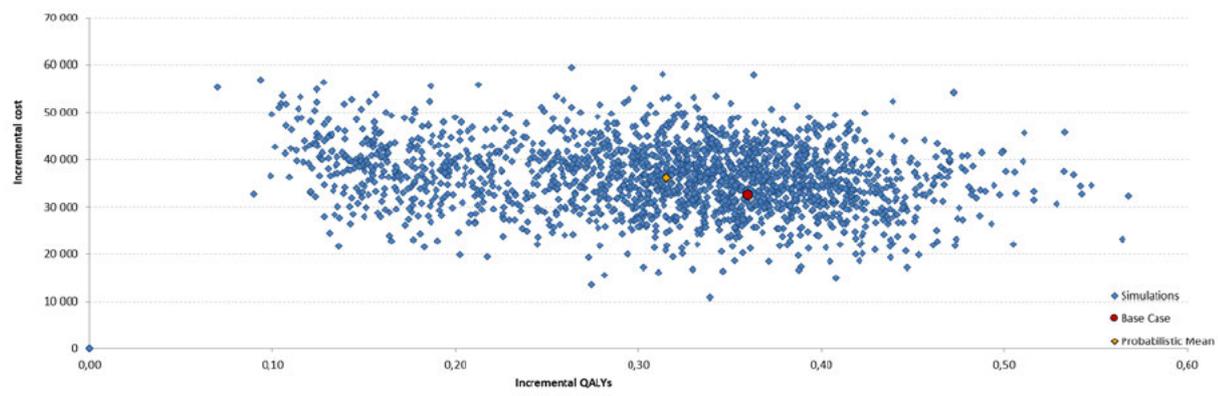


Tableau 52 Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur l'analyse de référence

Analyse probabiliste : 1000 simulations	Pembrolizumab VS Brentuximab vedotin	Analyse de référence
$\Delta$ coût total moyen € [IC 95%]	16 844,4 € (5 174,5 – 28 652,7)	13 842 €
$\Delta$ années de vie gagnées [IC 95%]	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00
$\Delta$ QALYs [IC 95%]	0,32 (0,169- 0,437)	0,35
Ratio différentiel coût/année de vie gagnée €	Non applicable	Non applicable
Ratio différentiel coût/QALY €	54 524,6	39 990

### Analyse de sensibilité probabiliste de la sous-population (exploratoire)

Figure 11 Plan coût-efficacité vs BV



QALY: Quality adjusted life year

Tableau 53 Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste

Analyse probabiliste : 1000 simulations	Pembrolizumab VS Brentuximab vedotin	Analyse de référence
$\Delta$ coût total moyen € [IC 95%]	36173,4 (22064,5 - 49828)	32 532
$\Delta$ années de vie gagnées [IC 95%]	0,00	0,00

	(0,00 – 0,00)	
<b>Δ QALYs [IC 95%]</b>	0.31 (0.128 – 0.467)	0,36
<b>Ratio différentiel coût/année de vie gagnée €</b>	Non applicable	Non applicable
<b>Ratio différentiel coût/QALY €</b>	105 862	90 494

#### 4.4.2.3. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Des analyses en scénario sont réalisées afin d'apprécier l'impact de différentes hypothèses utilisées dans le modèle sur l'estimation des coûts et des résultats.

Notamment, des analyses en scénario portant sur les paramètres suivants sont considérées :

- Horizon temporel
- Taux d'actualisation
- Données cliniques par sous-population et comparateurs
- Hypothèse de prix pembrolizumab
- Durée de traitement moyenne
- Modélisation de la SSP
- Modélisation de la survie globale
- Utilité
- EI
- Désutilité
- Ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne)

#### Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 54 Paramètres inclus dans l'analyse en scénario

	Analyse de référence	N°	Analyse en scénario	Impact sur le RDCR (€/QALY)
<b>Horizon temporel</b>	20 ans	1	10 ans	+30 %
		2	40 ans	-10 %
<b>Taux d'actualisation</b>	2,5% sur les coûts et résultats jusqu'à 30 ans puis 1,5% partir de 30 ans	3	0%	-12 %
		4	4%	+6 %
<b>Hypothèse de prix pembrolizumab par administration dose 200 mg</b>	5 294,09 € (Prix PPTTC)	5	-25%	<b>Dominance stricte</b>
		6	-40%	<b>Dominance stricte</b>
		7	-50%	<b>Dominance stricte</b>
		8	Extrapolation indépendante des durées de traitement (TTD) pour chaque bras.	<b>+82 %</b>

<b>Durée de traitement moyenne - ITT</b>	Extrapolation indépendante des durées de traitement pour chaque bras. Règles d'arrêts de traitement : à 105 semaines pour le pembrolizumab en cohérence avec la durée de l'essai KN-204, à 105 semaines (35 cycles) en cohérence avec l'essai KN-204 pour le BV Extrapolation log normale à 52 semaines			Règles d'arrêts de traitement : à 104 semaines (2 ans) pour le pembrolizumab en cohérence avec le RCP, à 48 semaines (16 cycles) pour BV en cohérence avec le RCP Aucune extrapolation en utilisant directement les courbes de KM. Hypothèse que le % de patients reste constant jusqu'à la règle d'arrêt pour le bras Pembrolizumab (mêmes données pour les semaines 103 et 104).	
			9	Extrapolation indépendante de la SSP pour chaque bras. Règles d'arrêts de traitement : à 105 semaines (35 cycles) pour le pembrolizumab à 105 semaines (35 cycles) pour le BV en cohérence avec l'essai KN-204 Extrapolation Gompertz 52 semaines	<b>Dominance stricte</b>
			10	Extrapolation indépendante des durées de traitement pour chaque bras. Règles d'arrêts de traitement : à 105 semaines (35 cycles) pour le pembrolizumab à 105 semaines (35 cycles) pour le BV en cohérence avec l'essai KN-204 Extrapolation log-logistique à t0	-<1 %
			11	Extrapolation indépendante des durées de traitement pour chaque bras. Règles d'arrêts de traitement : à 105 semaines (35 cycles) pour le pembrolizumab à 105 semaines (35 cycles) pour le BV en cohérence avec l'essai KN-204 Extrapolation Exponentielle 80 semaines	+0,0045 %
<b>Méthode d'extrapolation des données de survie</b>	SSP - ITT	Extrapolation indépendante de la SSP pour le bras pembrolizumab et BV :	12	Extrapolation indépendante SSP pour le bras pembrolizumab et BV : Extrapolation à 52 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras pembrolizumab, Extrapolation à 52 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras BV	-10 %

		Extrapolation à 26 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras pembrolizumab,  Extrapolation à 26 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras BV,	13	Extrapolation indépendante SSP pour le bras pembrolizumab et BV :  Extrapolation à 26 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras pembrolizumab,  Extrapolation à 26 semaines avec la fonction Gamma généralisée pour le bras BV et pembrolizumab	+ 16,21 %
			14	a. Extrapolation de la SSP pour la population ITT par fonction Log-normale à t0  b. Extrapolation de la SSP de la population ITT par la méthode entière à t0 avec une fonction Log-normale	a.+11% b. +75 %
	SG	Hypothèse d'absence d'effet de traitement sur la SG pour l'ensemble des comparateurs  Chen et al.  Extrapolation log-normale	15	Equation prédictive de la SG dérivée à partir du ratio SG/SPP de l'étude de Chen et al.	-65 %
			16	Utilisation des données brutes de SG issues de l'essai Keynote-087	-17%
<b>Utilité</b>	Scores EQ-5D-3L issus de l'essai KN-204 selon la valorisation française.  Valeurs d'utilité spécifique par bras de traitement en pré-progression. Modèle mixte Valeurs d'utilité identique en post-progression entre les différents bras de traitement : PD=0,770		17	Scores EQ-5D-3L issus de l'essai KN-204 selon la valorisation française.  Valeurs d'utilité identiques par bras de traitement en pré-progression : PF =0,819  Valeurs d'utilité identiques en post-progression entre les différents bras de traitement : PD=0,770  Ce scénario intègre les désutilités associées aux EI de chaque traitement.	<b>+616 %</b>
<b>EI</b>	EI de grade 3 à 5 dont la fréquence est supérieure ou égale à 1%		18	Exclusion des EIs	+0,35 %
			19	Prise en compte des EIs de type grave (SAE) dont la fréquence est supérieure ou égale à 1%	+3 %
<b>Décréments d'utilité associés aux EIs</b>	Non pris en compte		20	Pris en compte	+0,01 %
<b>Ligne de traitement ultérieure</b>	Inclusion (KN-204) avec avis d'experts :		21	Exclusion de la ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne)	<b>+ 43 %</b>

<p><b>en post-progression (4ème ligne)</b></p>	<p>Bras pembrolizumab :</p> <p>BV : 30.3%</p> <p>Nivolumab : 6.6%</p> <p>Pembrolizumab : 1.9%</p> <p>Bendamustine + BV : 5.7%</p> <p>Cisplatine+cytarabine+dexaméthasone: 5.7%</p> <p>Bendamustine+gemcitabine+vinorelbine tartrate : 10.4%</p> <p>Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : 39.4%</p> <p>Bras BV :</p> <p>BV : 3.4%</p> <p>Nivolumab : 25.3%</p> <p>Pembrolizumab : 18.5%</p> <p>Bendamustine + BV : 0.8%</p> <p>Cisplatine+cytarabine+dexaméthasone: 16.9%</p> <p>Bendamustine+gemcitabine+vinorelbine tartrate : 17.7%</p> <p>Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : 17.4%</p>	<p>22</p>	<p>Répartition des traitements tenant compte des traitements financés par l'assurance maladie uniquement (le pembrolizumab, seule immunothérapie bénéficiant d'un financement par l'assurance maladie en France en 4ème ligne et le BV) :</p> <p>Bras pembrolizumab (les patients traités en ligne ultérieure reçoivent exclusivement du BV):</p> <p>BV : 60,6%</p> <p>Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : 39,4%</p> <p>Bras BV (les patients traités en ligne ultérieure reçoivent exclusivement du pembrolizumab) :</p> <p>Pembrolizumab : 82,6%</p> <p>Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : 17,4%</p>	<p><b>Dominance stricte</b></p>
<p><b>Analyses en scénario dans la sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue</b></p>				
<p><b>Durée de traitement moyenne – patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue (3ème ligne)</b></p>	<p>Extrapolation indépendante des durées de traitement pour chaque bras.</p> <p>Règles d'arrêts de traitement :</p> <p>à 105 semaines pour le pembrolizumab en cohérence avec la durée de l'essai KN-204,</p> <p>à 105 semaines (35 cycles) en cohérence avec l'essai KN-204 pour le BV</p> <p>Extrapolation log normale à 52 semaines</p>	<p>23</p>	<p>Extrapolation indépendante des durées de traitement (TTD) pour chaque bras.</p> <p>Règles d'arrêts de traitement :</p> <p>à 104 semaines pour le pembrolizumab en cohérence avec le RCP,</p> <p>à 48 semaines (16 cycles) pour BV en cohérence avec le RCP</p> <p>Aucune extrapolation en utilisant directement les courbes de KM. Hypothèse que le % de patients reste constant jusqu'à la règle d'arrêt pour le bras Pembrolizumab (mêmes données pour les semaines 103 et 104).</p>	<p>+ 23 % par rapport l'analyse de référence l'analyse exploratoire en sous population</p>
		<p>24</p>	<p>Extrapolation indépendante de la SSP pour chaque bras.</p> <p>Règles d'arrêts de traitement :</p> <p>à 105 semaines pour le pembrolizumab en cohérence avec le RCP</p> <p>à 35 cycles pour le BV en cohérence avec l'essai KN-204</p>	<p><b>Dominance stricte</b></p>

			Extrapolation Gompertz 52 semaines	
<b>Méthode d'extrapolation de la SSP –patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue (3ème ligne)</b>	<p>Extrapolation indépendante de la SSP pour le bras pembrolizumab et BV :</p> <p>Extrapolation à 52 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras pembrolizumab,</p> <p>Extrapolation à 52 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras BV,</p>	25	<p>Extrapolation indépendante SSP pour le bras pembrolizumab et BV :</p> <p>Extrapolation à 26 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras pembrolizumab,</p> <p>Extrapolation à 26 semaines avec la fonction Gompertz pour le bras BV</p>	-6 %

#### 4.4.3. Analyses complémentaires

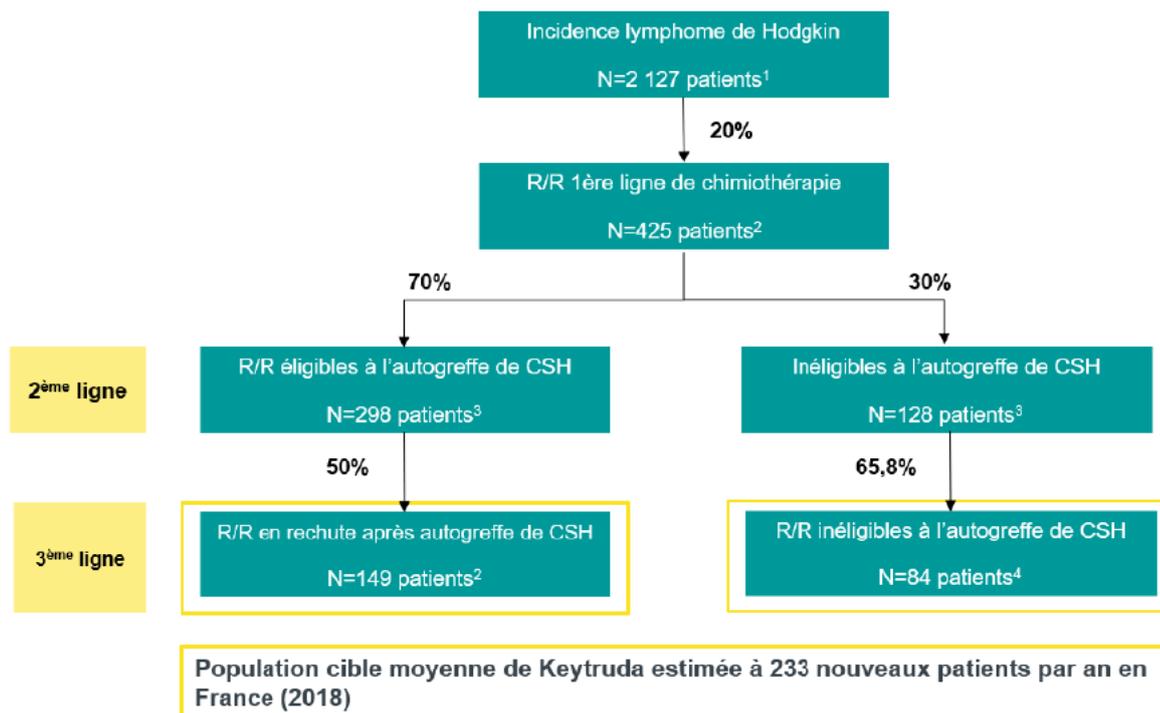
NA

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

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

### Population d'analyse et population cible

Figure 12 Identification de la population de l'étude



<sup>1</sup>Rapport INCa Juillet 2019. Données 2018. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

<sup>2</sup>Crump et al. 2008. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant

<sup>3</sup>Avis CT Adcetris 2013.

<sup>4</sup>Avis CT Keytruda 2018

Tableau 55 Population cible de l'AIB – analyse de référence

	Année 0 (2020)	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)
Population cible (analyse de référence)	233*(1+1% <sup>2</sup> ) = 238	240	242	245
Borne basse (scénario 1) (-10%)	-	216	218	220
Borne haute (scénario 2) (+10%)	-	264	267	270

Tableau 56 Population cible de l'AIB – par trimestre (avec arrondi)

	Année 0 (2020)	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)
Population cible trimestre 1	59	60	61	61
Population cible trimestre 2	59	60	61	61
Population cible trimestre 3	59	60	61	61
Population cible trimestre 4	59	60	61	61

Tableau 57 Estimation de la population cible de l'AIB dans les deux sous-groupes

	Année 0 (2020)	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)
Patients éligibles à une greffe de cellules souches (GCS) autologue	$149 \times (1+1\%^2) = 152$	153	155	157
Patients pour lesquels la GCS n'est pas une option de traitement	$84 \times (1+1\%^2) = 86$	87	87	88

### Scénarios comparés

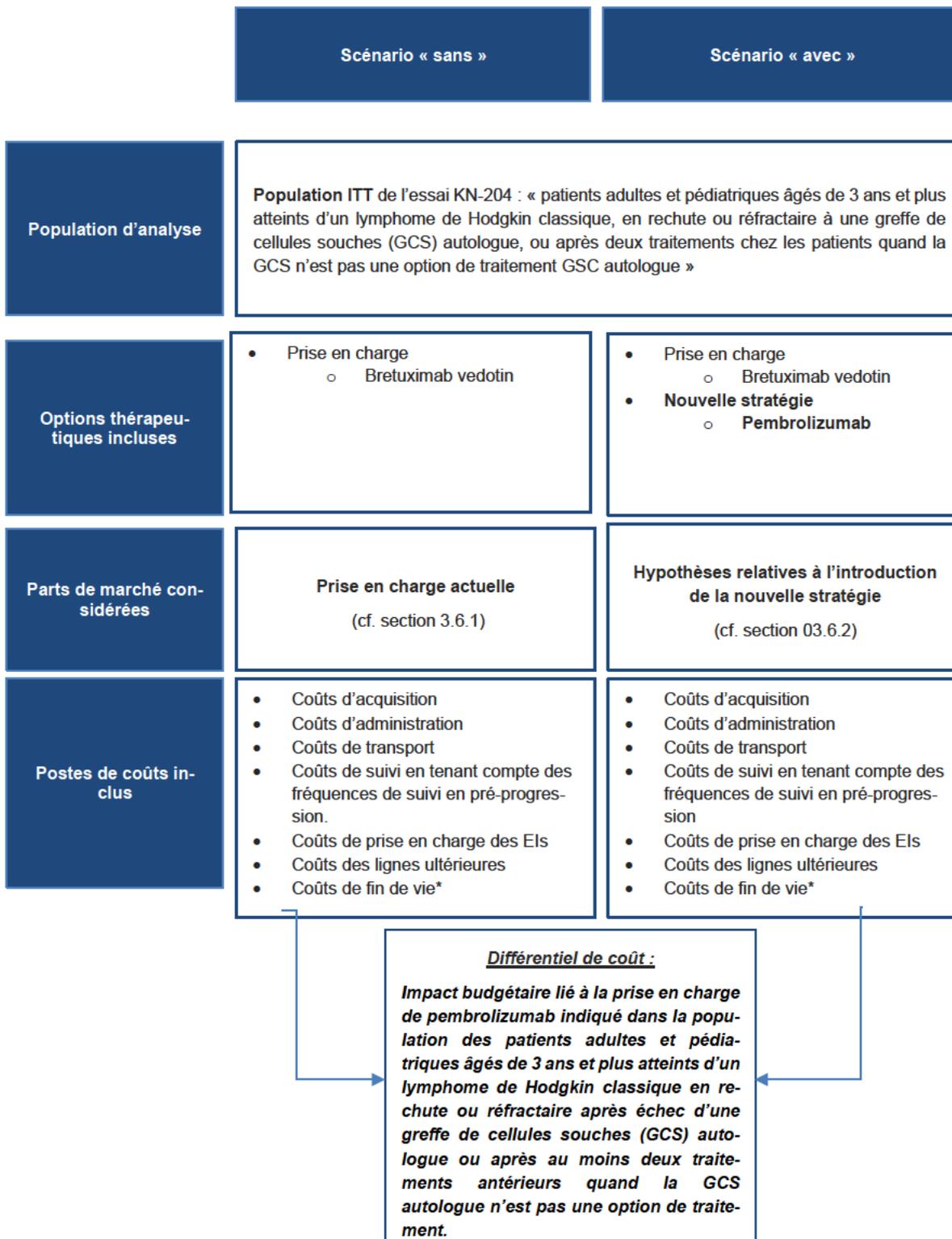
Tableau 58 Liste des comparateurs cliniquement pertinents identifiés

Comparateurs	Rationnel	Population ITT	Patients éligibles à un GCS autologue (3L)	Patients pour lesquels une GCS n'est pas une option de traitement (3L)
Brentuximab vedotin (ADCETRIS®)	AMM et prise en charge par la collectivité Essai pivot phase III KEYNOTE - 204	√	√	√
Absence de traitement + fin de vie	Avis d'experts sur la prise en charge courante	X	X	√

## 5.2. Méthode et hypothèses

### Description générale du modèle

Figure 13 Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire (analyse de référence)



\*les coûts de fin de vie sont appliqués uniquement dans l'analyse d'impact budgétaire pour les patients ne recevant pas de lignes ultérieures et recevant donc des soins de fin de vie.

## Parts de marché

### Scénario SANS pembrolizumab

Tableau 59 Distribution des parts de marché dans le scénario SANS pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne en rechute après une greffe autologue de cellules souches

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab			
BV			
TOTAL	100%	100%	100%

Tableau 60 Distribution des parts de marché dans le scénario SANS pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne inéligibles à une greffe autologue de cellules souches

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab			
BV			
Absence de traitement + soins palliatifs			
TOTAL	100%	100%	100%

### Scénario AVEC pembrolizumab

Tableau 61 Distribution des parts de marché dans le scénario AVEC pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne en rechute après une greffe autologue de cellules souches

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab			
BV			
TOTAL	100%	100%	100%

Tableau 62 Distribution des parts de marché dans le scénario AVEC pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne inéligibles à une greffe autologue de cellules souches

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab			
BV			
Absence de traitement + soins palliatifs			
TOTAL	100%	100%	100%

## Identification des traitements ultérieurs

Tableau 63 Lignes ultérieures de l'essai KN-204 après repondération - population ITT

	Pembrolizumab (N=148)	BV (N=152)
BV	30.3%	3.4%
Nivolumab	6.6%	25.3%
Pembrolizumab	1.9%	18.5%
Bendamustine + BV	5.7%	0.8%
Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone	5.7%	16.9%
Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine tartrate	10.4%	17.7%
Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure	39.4%	17.4%
Total	100%	100%

## Durée de traitement

Tableau 64 Synthèse des choix pour l'estimation de la durée de traitement – analyse de référence

Comparateur	Méthode d'estimation des durées de traitement (ToT)
Pembrolizumab	Règle d'arrêts de traitement : 105 semaines (35 cycles) en cohérence avec la durée de l'essai KN-204
BV	Règle d'arrêts de traitement : 105 semaines (35 cycles) en cohérence avec la durée de l'essai KN-204

Tableau 65 Lignes ultérieures de l'essai KN-204 après repondération - population ITT

Traitements	Nombre de jours de traitement (moyenne ITT)	Cycle moyen de chaque traitement	Durée de traitement (en semaine)
BV	175	21	8,3
Nivolumab	271	14	19,3
Pembrolizumab	351	21	16,7
Bendamustine + BV	167	21	7,9
Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone	52	21	2,5

## Données de tolérance

Tableau 66 Fréquence des événements indésirables de grade 3-5 avec un seuil de 1%

Evènement indésirable	Pembrolizumab		BV	
	N	(%)	N	(%)
Anémie	6	4%	5	3%

Neutropénie fébrile	2	1%	1	1%
Purpura immunitaire thrombocytopénique	2	1%	0	0%
Leucopénie	0	0%	3	2%
Lymphopénie	0	0%	2	1%
Neutropénie	4	3%	13	9%
Thrombocytopénie	4	3%	0	0%
Troubles cardiaques	3	2%	2	1%
Diarrhée	3	2%	1	1%
Vomissement	2	1%	0	0%
Troubles généraux et réactions au point d'injection	3	2%	4	3%
Fonction hépatique	2	1%	0	0%
Infection liée au dispositif	1	1%	2	1%
Pneumonie	8	5%	5	3%
Réaction liée à la perfusion	0	0%	3	2%
Augmentation de l'Alanine aminotransférase	2	1%	3	2%
Augmentation de l'Aspartate aminotransférase	1	1%	2	1%
Baisse des neutrophiles	1	1%	0	0%
Prise de poids	3	2%	7	5%
Hypokaliémie	1	1%	3	2%
Hypophosphatémie	0	0%	2	1%
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	1	1%	2	1%
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés	5	3%	0	0%
Neuropathie périphérique	1	1%	5	3%
Paresthésie	0	0%	2	1%
Neuropathie sensitive périphérique	0	0%	2	1%
Insuffisance rénale aigue	3	2%	1	1%
Maladie pulmonaire interstitielle	2	1%	1	1%
Pneumonitis	6	4%	1	1%
Embolie pulmonaire	0	0%	2	1%
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	1	1%	2	1%
Trouble vasculaire	4	3%	3	2%
Fatigue (asthénie)	0	0%	0	0%
Rash	0	0%	0	0%
Dyspnée	0	0%	0	0%
Augmentation des lipase	0	0%	0	0%

Augmentation de la phosphatase	0	0%	0	0%
Augmentation de l'amylase	0	0%	0	0%
Progression des néoplasmes	0	0%	0	0%
Fièvre	0	0%	0	0%
Mucite	0	0%	0	0%
Hypotension	0	0%	0	0%
Rash maculo-papulaire	0	0%	0	0%
Frissons	0	0%	0	0%
Déshydratation	0	0%	0	0%
Urticaire	0	0%	0	0%
Type d'EI	Incidence des EI> 1% toutes causes		Incidence des EI> 1% toutes causes	
Source	Essai KEYNOTE-204			

Tableau 67 Fréquence des événements indésirables de type sérieux (serious adverse events) avec un seuil de 1%

Evènement indésirable	Pembrolizumab		BV	
Neutropénie Fébrile	2	1%	0	0%
Myocardite	2	1%	0	0%
Troubles gastro-intestinaux	2	1%	4	3%
Fièvre	4	3%	1	1%
Troubles hépatobiliaires	4	3%	0	0%
Pneumonie (pneumonia)	8	5%	5	3%
Réaction allergique au point d'injection	0	0%	3	2%
Neoplasms benign, malignant and unspecified	6	4%	0	0%
Neuropathie périphérique	0	0%	2	1%
Insuffisance rénale	2	1%	0	0%
Affection interstitielle des poumons	2	1%	1	1%
Pneumonie (pneumotitis)	8	5%	1	1%
Embolie pulmonaire	0	0%	2	1%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	1%	2	1%
Maladie vasculaire	2	1%	1	1%
Type d'EI	Incidence des EI> 1% SAE		Incidence des EI> 1% SAE	
Source	Essai KEYNOTE-204			

## Mesure et valorisation des coûts

Tableau 68 Récapitulatif des coûts retenus dans le modèle

	Pembrolizumab	BV
Coût (€) d'administration par cycle du modèle	430,09 €	
Coût du transport du domicile du patient au centre hospitalier pour chaque administration par cycle du modèle	19,93 €	
Coût (€) de suivi des patients par cycle du modèle	Année 1 (Pembrolizumab)	14,90
	Années 2 et 3 (Pembrolizumab)	8,40
	Année 1 (BV)	13,01
	Années 2 et 3 (BV)	6,50
Coûts d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques	Greffe autologue	18 682,59 €
	Greffe allogénique	50 127,44 €
Coût total (€) des traitements des lignes ultérieures par cycle d'administration	BV	8 248,04 €
	Nivolumab	2 375,72 €
	Pembrolizumab	5 294,08 €
	Bendamustine + BV	Financement intra-GHS
	Cisplatine + cytarabine + dexaméthasone	Financement intra-GHS
	Bendamustine + gemcitabine + vinorelbine tartrate	Financement intra-GHS
Coût (€) de fin de vie	3 882,31 €	

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

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

#### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 69 Effectif des populations incidentes (sous-groupe 3L après GCS autologue)

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Scénario SANS pembrolizumab</b>				
Pembrolizumab	■	■	■	■
BV	■	■	■	■
Absence de traitement	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
<b>Scénario AVEC pembrolizumab</b>				
Pembrolizumab	■	■	■	■
BV	■	■	■	■
Absence de traitement	■	■	■	■
Total	■	■	■	■

Tableau 70 Effectif des populations incidentes (sous-groupes patients 3L pour lesquels une GCS n'est pas une option de traitement)

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Scénario SANS pembrolizumab</b>				
Pembrolizumab	■	■	■	■
BV	■	■	■	■
Absence de traitement	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
<b>Scénario AVEC pembrolizumab</b>				
Pembrolizumab	■	■	■	■
BV	■	■	■	■
Absence de traitement	■	■	■	■
Total	■	■	■	■

Tableau 71 Effectif des populations incidentes (population totale sur 3 ans)

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Scénario SANS pembrolizumab</b>				
Pembrolizumab	■	■	■	■
BV	■	■	■	■
Absence de traitement	■	■	■	■
Total	240	242	245	727
<b>Scénario AVEC pembrolizumab</b>				
Pembrolizumab	■	■	■	■
BV	■	■	■	■
Absence de traitement	■	■	■	■
Total	240	242	245	727

## Coûts totaux et désagrégés par poste

### Scénario sans pembrolizumab

Tableau 72 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS pembrolizumab) dans la population totale

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Pembrolizumab</b>				
Coût d'acquisition de pembrolizumab	0	0	0	0
Coût d'administration de pembrolizumab	0	0	0	0
Coût de transport	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>BV</b>				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	56 335	79 432	83 283	219 050
Coût des traitements en post-progression	3 622 073	5 825 467	6 179 286	15 626 827
Coût des greffes de cellules souches	0	325 868	1 306 747	1 632 615
Coût des effets indésirables	200 644	202 660	204 697	608 001
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Absence de traitement</b>				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	██████	██████	██████	██████
<b>Coût total</b>	████████	████████	████████	████████

Tableau 73 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS pembrolizumab) sous-groupe 3L après GCS autologue

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Pembrolizumab</b>				
Coût d'acquisition de pembrolizumab	0	0	0	0
Coût d'administration de pembrolizumab	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>BV</b>				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	37 367	52 688	55 242	145 297
Coût des traitements en post-progression	2 381 872	3 859 905	4 101 410	10 343 187
Coût des greffes de cellules souches	0	325 868	1 306 747	1 632 615
Coût des effets indésirables	133 088	134 426	135 777	403 291
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Absence de traitement</b>				
Coût d'acquisition	0	0	0	0
Coût d'administration	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Coût total</b>	████████	████████	████████	████████

Tableau 74 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS pembrolizumab) sous-groupes patients 3L pour lesquels une GCS n'est pas une option de traitement

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
--	---------	---------	---------	-------

Pembrolizumab				
Coût d'acquisition de pembrolizumab	0	0	0	0
Coût d'administration de pembrolizumab	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
BV				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	75 400	103 750	108 535	287 686
Coût de suivi	18 968	26 744	28 041	73 753
Coût des traitements en post-progression	1 240 201	1 965 562	2 077 877	5 283 639
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	67 556	68 235	68 920	204 710
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
Absence de traitement				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	██████	██████	██████	██████
<b>Coût total</b>	████████	████████	████████	████████

### Scénario avec pembrolizumab

Tableau 75 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC pembrolizumab) dans la population totale

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Pembrolizumab				

Coût d'acquisition de pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration de pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi	79 508	153 286	176 882	409 675
Coût des traitements en post-progression	2 003 522	3 791 146	4 244 260	10 038 927
Coût des greffes de cellules souches	0	295 311	1 190 842	1 486 154
Coût des effets indésirables	165 885	171 431	179 031	516 347
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>BV</b>				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	23 232	27 274	19 873	70 380
Coût de suivi	5 844	7 060	5 187	18 091
Coût des traitements en post-progression	375 987	528 433	403 849	1 308 270
Coût des greffes de cellules souches	0	32 587	124 092	156 679
Coût des effets indésirables	20 815	16 819	10 618	48 252
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Absence de traitement</b>				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Coût total</b>	████████	████████	████████	████████

Tableau 76 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC pembrolizumab) sous-groupe 3L après GCS autologue

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Pembrolizumab</b>				
Coût d'acquisition de pembrolizumab	████████	████████	████████	████████

Coût d'administration de pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi	52 958	102 050	117 647	272 655
Coût des traitements en post-progression	1 329 883	2 512 646	2 816 183	6 658 712
Coût des greffes de cellules souches	0	295 311	1 190 842	1 486 154
Coût des effets indésirables	110 492	114 082	118 986	343 561
Total	████████	████████	████████	████████
<b>BV</b>				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	14 854	17 439	12 707	45 000
Coût de suivi	3 737	4 514	3 316	11 567
Coût des traitements en post-progression	238 187	337 874	259 267	835 329
Coût des greffes de cellules souches	0	32 587	124 092	156 679
Coût des effets indésirables	13 309	10 754	6 789	30 852
Total	████████	████████	████████	████████
<b>Absence de traitement</b>				
Coût d'acquisition	0	0	0	0
Coût d'administration	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
Total	0	0	0	0
Coût total	████████	████████	████████	████████

Tableau 77 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC pembrolizumab) sous-groupes patients 3L pour lesquels une GCS n'est pas une option de traitement

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Pembrolizumab</b>				
Coût d'acquisition de pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration de pembrolizumab	████████	████████	████████	████████

Coût de suivi	26 550	51 236	59 235	137 020
Coût des traitements en post-progression	673 639	1 278 500	1 428 076	3 380 215
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	55 393	57 349	60 044	172 786
Total	██████	██████	██████	██████
<b>BV</b>				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	8 378	9 835	7 167	25 380
Coût de suivi	2 108	2 546	1 870	6 524
Coût des traitements en post-progression	137 800	190 559	144 582	472 941
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	7 506	6 065	3 829	17 400
Total	██████	██████	██████	██████
<b>Absence de traitement</b>				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	█	█	█	█
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
Total	██████	██████	██████	██████
Coût total	██████████	██████████	██████████	██████████

## Impact budgétaire

Tableau 78 Impact budgétaire relatif à l'extension d'indication pour pembrolizumab sur 3 ans dans la population totale – par traitement et poste de coût

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Pembrolizumab</b>				
Coût d'acquisition de pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration de pembrolizumab	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	79 508	153 286	176 882	409 675
Coût des traitements en post-progression	2 003 522	3 791 146	4 244 260	10 038 927
Coût des greffes de cellules souches	0	295 311	1 190 842	1 486 154
Coût des effets indésirables	165 885	171 431	179 031	516 347
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>BV</b>				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	-200 711	-280 870	-302 482	-784 063
Coût de suivi	-50 491	-72 373	-78 096	-200 960
Coût des traitements en post-progression	-3 246 086	-5 297 034	-5 775 437	-14 318 557
Coût des greffes de cellules souches	0	-293 281	-1 182 655	-1 475 937
Coût des effets indésirables	-179 829	-185 841	-194 079	-559 749
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Absence de traitement</b>				
Coût d'acquisition	█	█	█	█
Coût d'administration	0	0	0	0
Coût de suivi	0	0	0	0
Coût des traitements en post-progression	0	0	0	0
Coût des greffes de cellules souches	0	0	0	0
Coût des effets indésirables	0	0	0	0
<b>Total</b>	0	0	0	0
<b>Coût total</b>	████████	████████	████████	████████

Tableau 79 Impact budgétaire relatif à l'extension d'indication pour pembrolizumab sur 3 ans dans la population totale – par poste de coût

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
--	---------	---------	---------	-------

Postes de coûts				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	29 017	80 913	98 785	208 716
Coût des traitements en post-progression	-1 242 564	-1 505 888	-1 531 177	-4 279 630
Coût des greffes de cellules souches	0	2 030	8 187	10 217
Coût des effets indésirables	-13 944	-14 410	-15 049	-43 402
Coût total	████████	████████	████████	████████

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

Tableau 80 Paramètres inclus dans l'analyse en scénario

	Analyse de référence	N°	Analyse en scénario	Impact sur les résultats par rapport à l'analyse de référence
Horizon temporel	3 ans		-	
Population cible	Estimation moyenne : 238 patients en 2020 (233 en 2018) 240 en 2021 242 en 2022 245 en 2023	1	Borne inférieure : 216 patients en 2021, 218 en 2022, 220 en 2023	réduction de -133 220 €
		2	Borne supérieure : 264 patients en 2021, 267 en 2022, 270 en 2023	augmentation de 133 220 €
Données cliniques	Données ITT	3	Analyse en sous-populations : 1) patients éligibles à une greffe de cellules souches (GSC) autologue et 2) patients pour lesquels la GCS n'est pas une option de traitement ; en utilisant les données de durée de traitement issues des sous-populations respectives.	augmentation de 3 089 415 €
Hypothèse de prix pembrolizumab (par administration dose 200 mg)	5 294,09 € (Prix PPTC	4	██████	réduction de 12 493 894 €
		5	██████	réduction de -19 990 230 €
		6	██████	réduction de -24 987 787 €
Durée de traitement	ToT avec règle d'arrêt de traitement à 105 semaines pour pembrolizumab et BV,	7	ToT avec règle d'arrêt de traitement à 104 semaines pour pembrolizumab et 48 semaines pour BV, conformément aux RCP	augmentation de 6 463 517 €

	conformément aux durées de l'essai KN-204	8	SSP avec règle d'arrêt de traitement à 105 semaines pour pembrolizumab et BV	réduction de -20 739 930 €
<b>Parts de marché des traitements de la ligne ultérieure en post-progression (4ème ligne)</b>	<p>Bras pembrolizumab : BV [REDACTED] Nivolumab : [REDACTED] Pembrolizumab [REDACTED] Bendamustine + BV : [REDACTED] Cisplatine+cytarabine+dexaméthasone: [REDACTED] Bendamustine+gemcitabine+vinorelbine tartrate : [REDACTED] Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : [REDACTED]</p> <p>Bras BV : BV : [REDACTED] Nivolumab : [REDACTED] Pembrolizumab : [REDACTED] Bendamustine + BV : [REDACTED] Cisplatine+cytarabine+dexaméthasone: [REDACTED] Bendamustine+gemcitabine+vinorelbine tartrate : [REDACTED] Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : [REDACTED]</p>	9	<p>Bras pembrolizumab (les patients traités en ligne ultérieure reçoivent exclusivement du BV): BV [REDACTED] Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : [REDACTED]</p> <p>Bras BV (les patients traités en ligne ultérieure reçoivent exclusivement du pembrolizumab) : Pembrolizumab : [REDACTED] Proportion de patients n'ayant pas reçu de traitement de ligne ultérieure : [REDACTED]</p>	réduction de 14 166 315 €
<b>Evénements indésirables</b>	EI de grade 3-5 avec un seuil de 1%	10	EI graves	augmentation de 239 117 €
<b>Prise en compte des lignes ultérieures</b>	Oui	11	Non	augmentation de 4 279 630 €

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	107
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	108

## 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 28 avril 2021) ;

- Rapports techniques « *Evaluation médico-économique de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans le traitement des « patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement* » et « *Analyse de l'Impact Budgétaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement* » (version du 15 novembre 2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 15 novembre 2021)

- Réponses aux questions techniques adressées le 15 novembre 2021.

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 et le projet d'avis a été validé le 14 décembre 2021.

### ECHANGE TECHNIQUE

**KEYTRUDA indiqué chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement**

---

L'échange technique est à l'initiative du SEESP et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

---

### Analyse d'efficience

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

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

### Contexte

**Remarque :**

**Les données brutes et les programmes statistiques relatifs aux différents tests statistiques effectués (test de Chow, test de différence statistique entre les scores d'utilité des 2 bras de traitement dans l'état pré-progression etc) ainsi que leurs résultats (par exemple : indicateurs d'ajustements et coefficients estimés) doivent être fournies.**

Toutes les études citées dans le rapport technique doivent être a minima présentées et discutées (par exemple : les études retenues permettant de vérifier la transposabilité des patients de l'essai aux patients français, l'étude de Chen et al. pour renseigner la survie globale etc).

1. Pouvez-vous indiquer :
  - le chiffre d'affaire annuel attendu à 2 ans (en précisant HT et TTC) pour l'indication évaluée ?
  - la dépense moyenne par patient en précisant HT et TTC ?
2. Le traitement est-il sous ATU ? Si oui, pouvez-vous nous communiquer ces données, et a minima le nombre de patients actuellement traités grâce à l'ATU ?

## Choix structurant de l'évaluation

### Population d'analyse

3. Il est précisé dans le rapport clinique que le LH présente deux pics d'incidence : le plus élevé (6,9 pour 100 000 pour les 2 sexes) survient chez l'adulte jeune (20-24 ans chez la femme et 25-29 ans chez l'homme) alors que le second est observé entre 80 et 84 ans dans les deux sexes. Pouvez-vous :
  - Fournir la répartition des patients en fonction de l'âge dans l'essai clinique, par sexe et par bras de traitement (par tranche de 5 ans par exemple) ?
  - Démontrer qu'il ne subsiste pas d'hétérogénéité entre les patients de l'indication selon la catégorie d'âge, tant en termes de bénéfices cliniques et de prise en charge (survies brut et extrapolée, qualité de vie, coûts) ?
4. Il semble que le rythme d'administration puisse différer d'après le RCP entre la population adulte (soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes) et la population pédiatrique (2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines). Pouvez-vous discuter de l'impact de ces différences observées au niveau du rythme d'administration et de la posologie du traitement sur les résultats de santé et les coûts ?

---

## Choix de modélisation

### Population simulée

5. Dans le calcul de la population cible, il est estimé 149 patients par an en rechute ou réfractaires après échec d'une GCS autologue (soit 64% de la population cible totale) et 84 patients par an après au moins deux traitements antérieurs quand la GCS autologue n'est pas une option de traitement (soit 36% de la population cible totale). Cependant, dans l'essai clinique 112 patients sont en échec d'une GCS autologue (soit 37% de la population ITT) et 192 patients pour lesquels la GCS n'est pas une option de traitement (soit 63% de la population ITT). La population de l'essai clinique ne semble donc pas être transposable aux patients qui seront traités en pratique courante. Pouvez-vous davantage discuter de l'impact de l'observation de ces différences ?

### Choix, structure du modèle et modélisation

6. Pouvez-vous étayer votre choix de ne pas avoir considéré la greffe comme un état de santé (ou a minima un événement intercurrent) ?
7. Est-il attendu un impact de la greffe sur le bénéfice clinique et sur la qualité de vie (et sur les désutilités) ?

Explication : dans le rapport d'expert il semble que la greffe ait un impact sur la qualité de vie, une forte justification sur sa non prise en compte est attendue.

8. En lien avec la question 7, pouvez-vous fournir une analyse de la SSP en censurant les patients greffés (courbes de Kaplan-Meier et résultats cliniques) ?

9. Pouvez-vous préciser la place de pembrolizumab par rapport à la greffe dans la prise en charge des patients ?
10. Pouvez-vous justifier l'application de la fonction d'extrapolation Gompertz sur les données de SSP des 2 bras de traitement au regard des plateaux générés par ce choix ? Sauf argument recevable, il est attendu l'utilisation d'une fonction plausible cliniquement et conservatrice en analyse de référence. Par ailleurs l'étude de Chen et al. ne permet pas de valider la fonction d'extrapolation choisie, puisqu'elle ne renseigne pas les données au-delà de 5 ans.

Explication : des arguments sur la physiopathologie, l'histoire naturelle de la maladie, la pharmacologie sont attendus. Il semble y avoir des patients long répondeurs, quelle est sa proportion ? Merci de discuter davantage des plateaux observés.

11. Pouvez-vous confirmer que l'ajustement des courbes d'extrapolation a été fait en considérant que  $t_0$  est le début de l'essai clinique, et non un  $t_0 = 52$  semaines (soit en queue de distribution) ?
12. Pouvez-vous davantage justifier le choix de l'application de la loi d'extrapolation à 52 semaines au lieu de 26 semaines pour la SSP et la durée de traitement ? Sauf argument contraire, l'application du choix le plus conservateur est attendue en analyse de référence.

### **Évènements intercurrents**

#### *Evènements indésirables*

13. La sélection des événements indésirables (EI) de grade 3-4 survenant à une fréquence supérieure ou égale à 1% pour l'ensemble des comparateurs ne semble pas permettre de capter certains EI présents dans l'un des 2 bras et absents pour l'autre. Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'EI simulés dans les deux bras de traitement ? Il est attendu l'application des EI de grade 3-4 à une à une fréquence supérieure ou égale à 1% quel que soit le traitement.
14. Pouvez-vous préciser dans quelle mesure la récurrence des évènements indésirables a-t-elle été prise en compte dans la modélisation ?

---

### **Identification, mesure et valorisation des utilités**

15. Pouvez-vous discuter des dimensions du questionnaire EQ-5D les plus impactées entre les 2 bras de traitements ?
16. Pouvez-vous apporter davantage d'explication sur l'application de scores d'utilité dans l'état pré-progression par bras de traitement et fournir entre autres les justifications statistiques permettant d'étayer ce choix ?
17. Au-delà de l'aspect statistique à démontrer (cf question ci-dessus), pouvez-vous apporter des explications permettant de justifier que l'utilité est dépendante du bras de traitement au regard de la pathologie, de la plausibilité clinique, et du mécanisme d'action entre les traitements ?

Sans justifications quantitative et qualitative robustes, il est attendu la prise en compte des scores d'utilité indépendamment des bras de traitement en analyse de référence.

18. Pouvez-vous fournir le taux de remplissage du questionnaire EQ-5D au cours du temps ?
19. Pouvez-vous expliquer pourquoi un modèle mixte à mesures répétées n'a pas été retenu pour estimer les scores d'utilités ? Sauf argument contraire, il est attendu l'utilisation de

**ce type de modèle pour estimer les scores d'utilité en analyse de référence. La méthode la plus plausible et conservatrice doit être envisagée.**

20. Pouvez-vous préciser si un décrement lié à l'âge a-t-il été appliqué ? Si non, pouvez-vous l'intégrer ?
  21. Pouvez-vous confirmer que le questionnaire EQ-5D-3L est renseigné dans le dossier d'efficience ? En effet, page 55, 5 niveaux sur le questionnaire sont évoqués.
  22. **Dans quelle mesure les scores d'utilité mesurées chez les adultes sont transposables à la population pédiatrique ?**
- 

### **Analyses de sensibilité**

23. Dans les analyses de sensibilité en scénarios proposées, à partir de l'annexe 11.9, les résultats (en termes de résultats de santé, coûts et RDCR) ne sont pas renseignés. Pouvez-vous les renseigner ?
24. Pouvez-vous montrer, par exemple à l'aide d'un graphique, que le nombre de simulation retenues (1000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ?
25. **Dans le scénario 13, pouvez-vous préciser si les désutilités liées aux EI ont été considérées dans l'analyse ? Le cas échéant, merci de les inclure.**

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de l'essai KN-204 pour la survie sans progression	36
Figure 2 Traitement BV SSP (données observées et modélisées) – extrapolation à 26 semaines	38
Figure 3 Traitement pembrolizumab SSP (données observées et modélisées) – extrapolation à 26 semaines	39
Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP et de la SG de l'étude de Chen et al.	40
Figure 5 Extrapolation de la SG en utilisant les données de l'étude de Chen et al	41
Figure 6 : Courbe de Kaplan Meier (durée de traitement) - essai KN-204	45
Figure 7 Taux de remplissage du questionnaire EQ-5D au cours du temps	45
Figure 8 Représentation graphique des QALY moyens par patients cumulés	60
Figure 9 Diagramme de Tornado vs. BV	70
Figure 10 : Plan coût-efficacité vs BV	81
Figure 11 Plan coût-efficacité vs BV	82
Figure 12 Identification de la population de l'étude	88
Figure 13 Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire (analyse de référence)	90

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai KN-204 de phase III	33
Tableau 7 Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion avec la population française dans l'essai KN-204	34
Tableau 8 Données de la littérature sur les caractéristiques des patients français	35
Tableau 9 Comparaison des scores AIB/BIC des projections obtenues pour la SSP à partir des données de l'essai KN-204 pour le bras BV– extrapolation à 26 semaines	37
Tableau 10 Comparaison des données modélisées pour le bras BV avec les différentes méthodes d'extrapolations testées, aux données observées dans l'étude de Chen et al.	38
Tableau 11 : Comparaison des scores AIB/BIC des projections obtenues pour la SSP à partir des données de l'essai KN-204 pour le bras pembrolizumab – extrapolation à 26 semaines	38

<b>Tableau 12 Comparaison des données modélisées pour le bras pembrolizumab avec les différentes méthodes d'extrapolations testées, aux données observées dans l'étude KN-087</b>	39
<b>Tableau 13 comparaison de l'étude de Chen et al. à l'étude KN-204</b>	40
<b>Tableau 14 Comparaison des scores AIB/BIC des modèles de survie ainsi que des projections obtenues pour la SG à partir des données de l'étude de Chen et al.</b>	41
<b>Tableau 15 Fréquence et durée des événements indésirables de grade 3-5 avec une fréquence supérieure ou égale à 1%</b>	42
<b>Tableau 16 Fréquence des événements indésirables de type grave (serious adverse events) avec un seuil de 1%</b>	43
<b>Tableau 17 : Fréquence de collecte des questionnaire EQ-5D</b>	45
<b>Tableau 18 Coût d'acquisition des médicaments pour le traitement du lymphome de hodgkin classique en rechute ou réfractaires en pré-progression</b>	46
<b>Tableau 19 Calcul pour l'estimation du coût d'administration</b>	46
<b>Tableau 20 Coût d'administration par traitement par cycle du modèle (une semaine)</b>	46
<b>Tableau 21 Calcul pour l'estimation du coût de transport</b>	47
<b>Tableau 22 : Fréquence des consultations et examens de suivi des patients LHc</b>	47
<b>Tableau 23 : Coût des consultations médicales</b>	47
<b>Tableau 24 Coûts des actes biologiques inclus dans le suivi des patients</b>	48
<b>Tableau 25 Forfait technique d'un scanner</b>	48
<b>Tableau 26 Coût des examens radiologiques</b>	48
<b>Tableau 27 Coûts des consultations et examens inclus dans le suivi des patients en pré-progression</b>	49
<b>Tableau 28 Coûts des consultations et examens inclus dans le suivi des patients en post-progression</b>	50
<b>Tableau 29 Coûts des EI de grade 3 à 5 dont la fréquence est supérieure ou égale à 1%</b>	50
<b>Tableau 30 Ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne) de l'essai KN-204 - population ITT</b>	52
<b>Tableau 31 Ligne de traitement ultérieure en post-progression (4ème ligne) de l'essai KN-204 après repondération - population ITT</b>	53
<b>Tableau 32 Coûts de traitements 2ème ligne</b>	53
<b>Tableau 33 : Proportion de patients ayant reçu une GCS en pré-progression dans chacun des bras de l'essai KN-204</b>	55
<b>Tableau 34 Synthèse des coûts moyens liés à une GCS</b>	55
<b>Tableau 35 Calcul des coûts liés à la fin de vie</b>	56
<b>Tableau 36 la SSP estimée dans le modèle en fonction du temps versus observée dans l'essai KN-204 – bras pembrolizumab</b>	57
<b>Tableau 37 la SSP estimée par le modèle en fonction du temps versus observée dans l'essai KN-204 – bras BV</b>	57

<b>Tableau 38 Caractéristiques des patients à l’inclusion et données de SSP selon les études</b>	58
<b>Tableau 39 la SG modélisée en fonction du temps versus observée dans l’étude de Chen et al.</b>	58
<b>Tableau 40 la SSP de pembrolizumab, modélisée en fonction du temps versus observée dans l’essai KN-087</b>	59
<b>Tableau 41 la SG modélisée en fonction du temps versus observée dans l’essai KN-087</b>	59
<b>Tableau 42 Résultats d’efficacité exprimés en années de vie gagnées et en QALYs cumulés par patient</b>	59
<b>Tableau 43 Répartition des patients dans les trois états de santé du modèle sur l’horizon temporel du modèle</b>	60
<b>Tableau 44 Durée moyenne de traitement sur l’horizon temporel du modèle (20 ans)</b>	60
<b>Tableau 45 Résultats sur les coûts (actualisés) par bras de traitement</b>	61
<b>Tableau 46 : Résultats sur les coûts (actualisés) par bras de traitement – Sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue en 3ème ligne)</b>	61
<b>Tableau 47 : Résultats en années de vie gagnées et en QALY – Sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue en 3ème ligne)</b>	62
<b>Tableau 48 Résultats de l’analyse coût-utilité (coût/QALY) – Sous-population de patients en rechute ou réfractaires après une GCS autologue en 3ème ligne)</b>	62
<b>Tableau 49 Paramètres inclus dans l’analyse de sensibilité déterministe</b>	63
<b>Tableau 50 Résultats de l’analyse de sensibilité déterministe vs BV</b>	69
<b>Tableau 51 Paramètres inclus dans l’analyse de sensibilité probabiliste</b>	71
<b>Tableau 52 Résultats de l’analyse de sensibilité probabiliste sur l’analyse de référence</b>	82
<b>Tableau 53 Résultats de l’analyse de sensibilité probabiliste</b>	82
<b>Tableau 54 Paramètres inclus dans l’analyse en scénario</b>	83
<b>Tableau 55 Population cible de l’AIB – analyse de référence</b>	88
<b>Tableau 56 Population cible de l’AIB – par trimestre (avec arrondi)</b>	89
<b>Tableau 57 Estimation de la population cible de l’AIB dans les deux sous-groupes</b>	89
<b>Tableau 58 Liste des comparateurs cliniquement pertinents identifiés</b>	89
<b>Tableau 59 Distribution des parts de marché dans le scénario SANS pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne en rechute après une greffe autologue de cellules souches</b>	91
<b>Tableau 60 Distribution des parts de marché dans le scénario SANS pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne inéligibles à une greffe autologue de cellules souches</b>	91
<b>Tableau 61 Distribution des parts de marché dans le scénario AVEC pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne en rechute après une greffe autologue de cellules souches</b>	91

<b>Tableau 62 Distribution des parts de marché dans le scénario AVEC pembrolizumab – population des patients en 3ème ligne inéligibles à une greffe autologue de cellules souches</b>	<b>91</b>
<b>Tableau 63 Lignes ultérieures de l'essai KN-204 après repondération - population ITT</b>	<b>92</b>
<b>Tableau 64 Synthèse des choix pour l'estimation de la durée de traitement – analyse de référence</b>	<b>92</b>
<b>Tableau 65 Lignes ultérieures de l'essai KN-204 après repondération - population ITT</b>	<b>92</b>
<b>Tableau 66 Fréquence des évènements indésirables de grade 3-5 avec un seuil de 1%</b>	<b>92</b>
<b>Tableau 67 Fréquence des évènements indésirables de type sérieux (serious adverse events) avec un seuil de 1%</b>	<b>94</b>
<b>Tableau 68 Récapitulatif des coûts retenus dans le modèle</b>	<b>95</b>
<b>Tableau 69 Effectif des populations incidentes (sous-groupe 3L après GCS autologue)</b>	<b>95</b>
<b>Tableau 70 Effectif des populations incidentes (sous-groupes patients 3L pour lesquels une GCS n'est pas une option de traitement)</b>	<b>96</b>
<b>Tableau 71 Effectif des populations incidentes (population totale sur 3 ans)</b>	<b>96</b>
<b>Tableau 72 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS pembrolizumab) dans la population totale</b>	<b>97</b>
<b>Tableau 73 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS pembrolizumab) sous-groupe 3L après GCS autologue</b>	<b>98</b>
<b>Tableau 74 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS pembrolizumab) sous-groupes patients 3L pour lesquels une GCS n'est pas une option de traitement</b>	<b>98</b>
<b>Tableau 75 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC pembrolizumab) dans la population totale</b>	<b>99</b>
<b>Tableau 76 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC pembrolizumab) sous-groupe 3L après GCS autologue</b>	<b>100</b>
<b>Tableau 77 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC pembrolizumab) sous-groupes patients 3L pour lesquels une GCS n'est pas une option de traitement</b>	<b>101</b>
<b>Tableau 78 Impact budgétaire relatif à l'extension d'indication pour pembrolizumab sur 3 ans dans la population totale – par traitement et poste de coût</b>	<b>103</b>
<b>Tableau 79 Impact budgétaire relatif à l'extension d'indication pour pembrolizumab sur 3 ans dans la population totale – par poste de coût</b>	<b>103</b>
<b>Tableau 80 Paramètres inclus dans l'analyse en scénario</b>	<b>104</b>

# Références bibliographiques

---

- Andrade et al, L. K. (2020). A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*, 38(4):413-425. doi:10.1007/s40273-019-00876-4.
- Bedke J, A. L. (2021). Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, :339-42.
- Beusterien KM, D. J. (2010). Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. 18;8:5.
- Chen R, G. A. (2016). Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. . *Blood.*, 128(12):1562-6.
- Comité de cancérologie de l'association française d'urologie. (2020). *Prise en charge du cancer du rein métastatique*.
- Curigliano. (2021). Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. *Annals of Oncology*, 32(3):422-3.
- Deau B, A. S. (2018). Tandem haematopoietic stem cell transplantation for High Risk relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma: a LYSA study. . *Br J Haematol*, 181(3):341-9.
- Garciaz S, C. D. (2016). Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. . *Hematol Oncol*, ;32(4):187-91.
- He J, X. L. (2015). Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma*, 56(4):1033-42.
- Heuser M, O. Y. (2020). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(6):697-712.
- Maroun R, F. L.-Z. (2018). Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. . *Current Medical Research and Opinion in Daily Practice*, :e297-305.
- Matza LS, C. Z. (2013). Utilities associated with sub-cutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases. *Patient Preference and Adherence*. 7:855-65.
- Mickisch G, G. M. (2010). Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- $\alpha$ 2a compared with sunitinib. . *Br J Cancer*, :80-6.
- Nafees B, S. M. (2008). Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 6(1):84.
- Noize P, G. A.-O.-G. (2017). Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study. *Pharmacoeconom Drug Saf*.

- Perrot A, M. H. (2016). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Hematologica*, 132(4):458-9.
- Pollyea DA, B. D. (2021). NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* , 19(1):16-27.
- Roche L, D. C.-M. (2013). Cancer net survival on registry data: use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. . *Int J Cancer.* , 132(10):2359-69.
- Thiery-Vuillemin A, C. T. (2020). Factors Influencing Overall Survival for Patients With Metastatic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma in Daily Practice. . *Clinical Genitourinary Cancer.*
- Tolley K, G. C. (2013). Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. . *Eur J Health Econ.* , 14(5):749-59.
- Van Hout B, J. M. (2012). Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* . 5(5):708-1.

# Abréviations et acronymes

---

Abréviations	Définition
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AE	Adverse event
AIC	Akaike Information Criteria
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance maladie obligatoire
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
BdM-IT	Base des médicaments et informations tarifaires
BIC	Bayesian Information Criteria
BICR	Examen central indépendant aveugle
BV	Brentuximab vedotin
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CRI	Comité de Revue Indépendant
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Événements indésirables
ENCC	Etude nationale commune de coûts
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions

ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	Ecart-type
GCS	Greffe de cellules souches
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
IC	Intervalle de confiance
ICE	Ifosfamide, carboplatine et étoposide
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IFRT	Involved field radiotherapy
IGEV	Ifosfamide, gemcitabine et vinorelbine
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
InVS	Institut de veille sanitaire
IPC	Indice des Prix à la Consommation
ISRT	Involved site radiotherapy
ITT	Intention de traiter
IV	Intraveineuse
KM	Kaplan-Meier
KN-087	Keynote-087
KN-204	Keynote-204
LH	Lymphome de Hodgkin
LHc	Lymphome de Hodgkin classique
LY	Life-years
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MPP	Mode de prise en charge principal
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Non renseigné
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression-free survival
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality-adjusted life year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
R/R	Rechute / réfractaire
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TAP	Transport assis professionnalisés
TEP	Tomographie par émission de positons
ToT	Time on Treatment
UCD	Unité commune de dispensation
VAS	Visual analogic scale
VSL	Véhicule sanitaire léger

---

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

---

