



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Keytruda (pembrolizumab)


en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence

Validé par la CEESP le 25 avril 2023

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	23
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	26
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	31
4. Complément C de l'étude d'efficience	33
4.1. Modélisation	33
4.1.1. Population simulée	33
4.1.2. Interventions comparées	35
4.1.3. Structure du modèle	36
4.2. Estimation des probabilités de transition	37
4.2.1. Survie Sans Évènement	37
4.2.2. Survie dans l'état récidive locorégionale	47
4.2.3. Survie dans l'état métastatique	49
4.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	55
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	59
4.3.1. Sources de données	59
4.3.2. Mesure et valorisation des coûts	63
4.3.3. Validation	71
4.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	79
4.4.1. Résultats dans l'analyse de référence	79
4.4.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	81
5. Complément D de l'analyse d'impact budgétaire	89
5.1. Présentation de la méthodologie	89
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	89
5.1.2. Méthode et hypothèses	91

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	91
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	91
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	94
Table des annexes	97
Table des illustrations et des tableaux	108
Références bibliographiques	112
Abréviations et acronymes	114

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – avril 2023 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

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

La demande de remboursement concerne l'utilisation du pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 19/05/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 6 650 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2592,598€ HT, pour un flacon de 100 mg à 25mg/mL (J.O. n°0271 du 22/11/2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu important (ASMR II) ;
- un RDCR de 49 007 €/QALY versus CPAC au prix de 2 647,04 € TTC retenu dans la modélisation pour un flacon de 100 mg ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de 2 647,04€ TTC 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] € TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

Aucun impact n'est revendiqué sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patientes.

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

L'industriel mentionne que deux études sont en cours d'évaluation par l'EMA et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le pembrolizumab en monothérapie :

- en traitement adjuvant du mélanome chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant subi une résection chirurgicale (KN-716) ;

- chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade précoce après résection et traitement adjuvant standard (KN-091).

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de pembrolizumab + CPAC dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'absence d'intégration de la capécitabine dans le sous-groupe de patients nécessitant une reprise thérapeutique en adjuvant ;
- la méthode d'estimation non conforme des effets relatifs des traitements dans l'état survie sans événement ;
- la méthode d'extrapolation de la survie après une récurrence métastatique faisant l'hypothèse d'un risque constant de décès insuffisamment justifiée et non testée en analyse de sensibilité ;
- la transposabilité non assurée de la population incluse dans le registre SEER à la population simulée en l'absence de documentation des caractéristiques des patients inclus dans ce registre ;

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de 2 647,04€ TTC pour un flacon de 100mg de pembrolizumab et selon les choix structurants retenus par l'industriel, l'évaluation économique de pembrolizumab + CPAC versus CPAC aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés de 64 475 €. Le coût d'acquisition des traitements représente 66% du total des coûts actualisés du groupe pembrolizumab + CPAC (101 109€) ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 1,86 années de vie gagnées (AVG) et 1,32 années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) ;
- un RDCR de 34 746 €/AVG et de 49 007 €/QALY.

Selon l'analyse de sensibilité probabiliste (ASP), la disposition à payer pour laquelle la probabilité que pembrolizumab + CPAC devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80% est de 69 000 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité déterministes (ASD) suggèrent que la variation du hazard ratio (HR) de la survie sans événement (SSE) de pembrolizumab + CPAC versus CPAC estimé à partir de la méta-analyse en réseau (MAR) est la variable qui influence le plus le RDCR.

L'autre paramètre ayant un impact important sur le résultat est le prix de pembrolizumab. Lorsque son prix baisse de 25% et 50%, le RDCR baisse de façon proportionnelle de 25% et 50% respectivement.

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider l'analyse, l'estimation du RDCR est associée à une incertitude difficilement explorable et portant sur les interrogations suivantes :

- l'évaluation proposée par l'industriel est limitée compte tenu de l'absence de comparaison à la capécitabine dans le sous-groupe de patients n'ayant pas atteint une réponse histologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante et une chirurgie. L'exclusion de ce comparateur administré

au plus chez 25% de la population d'analyse n'est pas suffisamment justifiée et l'impact de ce choix sur la frontière d'efficacité est inconnu.

- la méthode d'extrapolation de la SSE n'est pas conforme à l'algorithme d'extrapolation standard de la survie. L'hypothèse des risques proportionnels a été considérée en analyse de référence alors qu'elle ne peut être clairement validée en début de suivi dans l'essai clinique KN-522. Dans ce contexte, le HR de la MAR estimé à partir d'un modèle à polynômes fractionnaires aurait dû être privilégié par rapport à l'application d'un HR constant. La méthode retenue en analyse de référence (HR à risques constants dans le temps) n'est toutefois pas susceptible de favoriser le produit comme en témoigne le résultat de l'analyse de sensibilité en scénario testant les polynômes fractionnaires (RDCR -25,5%).
- la méthode d'estimation des probabilités de transitions de l'état de santé récidive métastatique (RM) au décès est fragile sur deux aspects :
 - en l'absence de documentation des caractéristiques des patients inclus dans le registre américain SEER servant à modéliser la survie au stade métastatique des patients non traités, sa transposabilité à la population simulée n'est pas assurée ;
 - la méthode d'extrapolation faisant l'hypothèse d'un risque constant de décès après une récidive métastatique, imposée par la structure du modèle, est peu réaliste à long terme. Et aucune analyse de sensibilité permettant de tester cette approche n'a été présentée.

Enfin, l'essai KN-355 mobilisé pour estimer la survie globale (SG) au stade métastatique a été réalisé sur une période où pembrolizumab n'était pas encore disponible au stade précoce du CSTN. Ainsi, une incertitude persiste au stade métastatique sur la modélisation de l'efficacité des lignes reçues après un traitement par pembrolizumab en adjuvant, notamment dans le cas du retraitement par pembrolizumab. La distribution et l'efficacité des traitements reçus après une récidive métastatique compte tenu du traitement néo-adjuvant administré sont des paramètres incertains qui conditionneront l'efficacité en pratique courante.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de pembrolizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes. Le modèle d'impact budgétaire étant fondé sur la modélisation de l'efficacité, l'analyse est entachée des mêmes réserves. Il y a deux réserves importantes supplémentaires portant sur :

- l'application non justifiée pour PAC de l'estimation de l'efficacité issue du modèle d'efficacité de CPAC ;
- l'absence d'exploration des paramètres d'efficacité dans l'analyse de sensibilité déterministe ou dans des analyses de sensibilité en scénarios testant des choix alternatifs.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 2647,04€ TTC pour un flacon de 100mg de pembrolizumab, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition de

pembrolizumab dans la nouvelle indication revendiquée est estimé à environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans pour le traitement de [REDACTED] patients.

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 5 ans de [REDACTED] d'euros dans le scénario sans pembrolizumab, contre [REDACTED] dans le scénario où pembrolizumab serait disponible, soit une hausse d'environ 167% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition représente 95% du montant de l'impact budgétaire total.

Les limites de la modélisation de l'efficacité soulevées dans le modèle d'efficience s'appliquent également à l'analyse d'impact budgétaire pour l'état survie sans événement et métastatique, générant une incertitude non explorable autour du montant réellement économisé dans les états récidives locorégionales ou métastatiques, et par voie de conséquence autour de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans.

En particulier, l'estimation des coûts issue de l'analyse de référence du modèle d'efficience est incertaine compte tenu de la méthodologie inadaptée d'estimation des effets traitements relatifs et en l'absence d'analyse de sensibilité en scénario testant les polynômes fractionnaires (méthode adaptée à l'estimation de l'efficacité relative des traitements sur la SSE). En considérant sur 5 ans, les résultats de coûts et d'années de vie gagnées estimés à partir du modèle d'efficience adoptant les polynômes fractionnaires, l'impact budgétaire présenté est probablement surestimé par rapport à celui qu'il aurait été obtenu en utilisant l'approche privilégiée par la HAS. Néanmoins l'incertitude entourant l'évolution conjointe des coûts et de l'efficacité au cours du temps, et leur lien avec la dynamique de l'impact budgétaire (entrées et sorties des patients chaque trimestre) ne permettent pas de prédire avec certitude le sens et l'ampleur de cette variation. Compte tenu de ces sources d'incertitude, l'impact budgétaire de pembrolizumab sera au minimum de de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans, correspondant à la part de l'impact budgétaire relatif aux coûts d'acquisition.

En raison de l'ensemble des réserves méthodologiques émises et notamment de l'absence d'analyse de sensibilité en scénario permettant de connaître précisément l'influence sur l'estimation de l'impact budgétaire de l'application d'un HR à risques constants en analyse de référence, l'impact budgétaire estimé demeure incertain et doit être lu avec prudence.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix retenu dans la modélisation et sous les hypothèses retenues par l'industriel, le pembrolizumab + CPAC est associé à un RDCR de 49 007 €/QALY (34 746 €/AVG) versus CPAC sur 40 ans ;
- Pembrolizumab + CPAC est coût efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 69 000 €/QALY ;
- Ce niveau de RDCR est à interpréter avec précaution notamment au regard des critiques soulignées sur la méthode d'extrapolation de la survie dans l'état récidive métastatique qui conditionne la modélisation de la SG à long terme et par voie de conséquence le RDCR ;
- L'évaluation économique proposée ne couvre pas la totalité de la prise en charge de l'indication étudiée, notamment la capécitabine dans le sous-groupe de patients nécessitant une reprise thérapeutique en adjuvant. L'impact sur la frontière d'efficience de l'exclusion de ce comparateur, représentant au maximum environ 25% de la population d'analyse, est inconnu ;
- D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition de pembrolizumab dans cette nouvelle indication engendrerait un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans

pour le traitement de ██████ patients par pembrolizumab. Ces résultats manquent de validation et doivent être lu avec prudence au regard des nombreuses limites méthodologiques soulevées.

- Compte tenu de ces sources d'incertitudes, l'impact budgétaire de pembrolizumab serait au minimum de ██████ d'euros sur 5 ans, correspondant aux coûts d'acquisition des traitements.

Enfin, la CEESP souhaite préciser que l'extension d'indication du pembrolizumab dans la prise en charge des patients atteints de CSTN précoce interroge sur son futur positionnement en pratique notamment vis-à-vis de son autre indication en 1ère ligne métastatique, et sur son impact sur la distribution et l'efficacité des traitements ultérieurs en cas de récurrence métastatique.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- l'efficacité à long terme de pembrolizumab notamment pour documenter la survie globale et la proportion de patients en rémission durable ;
- la distribution des traitements de la récurrence métastatique compte tenu du traitement (néo)-adjuvant administré.

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			
Absence de prise en compte de la capécitabine comme comparateur cliniquement pertinent dans le sous-groupe de patient nécessitant une reprise thérapeutique en adjuvant.		+	
Modélisation			
L'hypothèse des risques proportionnels n'ayant pu être vérifiée pour le pembrolizumab, l'estimation de son effet traitement à partir d'une MAR à risques constants n'est pas conforme et une méthode par polynômes fractionnaires aurait été à privilégier en analyse de référence.		+	
Taux de répartition des événements sous-jacents à la courbe de SSE de PAC appliqués naïvement et supposés similaires à CPAC.	-		
Transposabilité à la population simulée de la population incluse dans le registre américain SEER, servant à modéliser la SG des patients non traités au stade métastatique, non assurée en l'absence de documentation des caractéristiques des patients inclus dans ce registre.		+	
Incertitude non explorée associée à la méthode d'extrapolation des probabilités de transition dans l'état métastatique faisant l'hypothèse d'un risque constant de décès, imposé par le choix du		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
modèle, sans justification ou validation clinique suffisante et sans réalisation d'analyse de sensibilité en scénario.			
Mesure et valorisation des coûts			
Recours à un avis d'expert pour estimer la fréquence des consommations de soin non justifié et absence de validation externe des coûts.	-		
Analyse de sensibilité			
La méthode analytique dont les durées de traitements sont implémentées dans l'ASP n'est pas suffisamment étayée pour apprécier sa bonne intégration dans le modèle.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de prise en compte de la capacité comme comparateur cliniquement pertinent dans le sous-groupe de patient nécessitant une reprise thérapeutique en adjuvant.		+	
Modélisations			
Estimation des coûts issue de l'analyse de référence du modèle d'efficacité incertaine compte tenu de la méthodologie inadaptée d'estimation des effets traitements relatifs, et en l'absence d'analyse de sensibilité en scénario testant les polynômes fractionnaires.		+	
L'application non justifiée pour PAC de l'estimation de l'efficacité issue du modèle d'efficacité de CPAC dans la mesure où les traces du modèle étaient disponibles pour PAC.		+	
Transposabilité à la population simulée de la population incluse dans le registre américain SEER, servant à modéliser la SG des patients non traités au stade métastatique, non assurée en l'absence de documentation des caractéristiques des patients inclus dans ce registre.		+	
Incertitude non explorée associée à la méthode d'extrapolation des probabilités de transition dans l'état métastatique faisant l'hypothèse d'un risque constant de décès, imposé par le choix du modèle, sans justification ou validation clinique suffisante et sans réalisation d'analyse de sensibilité en scénario.		+	
Recours à un avis d'expert pour estimer la fréquence des consommations de soin non justifié et absence de validation externe.	-		
Analyses de sensibilité			
Exploration partielle de l'incertitude du fait de l'absence d'exploration des paramètres d'efficacité.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Pembrolizumab, 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. La dose recommandée de pembrolizumab en association à la chimiothérapie est de 200 mg toutes les 3 semaines ou 400mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
Laboratoire	MSD
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 19/05/2022 Pembrolizumab, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CSTN localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.
Indication demandée au remboursement	En association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer CSTN localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	NA
Accès précoce	Accès précoce pré-AMM octroyé le 17 mars 2022 dans l'indication demandée au remboursement.
Prix publié au J.O.	Coût pour un flacon de 100mg à 25mg/ml : 2647,04€ TTC (2592,598€ HT) Coût de traitement annuel équivalent par patient (acquisition du pembrolizumab) : 67 647,04 € TTC pour une durée moyenne de traitement de 8,84 mois
Population cible	Population cible : 6 650 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne/patient : 62 680€ par an TTC
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication [REDACTED] d'euros par an (à 3 ans)
CA annuel	CA dans l'indication : [REDACTED] d'euros par an (à 2 ans) TTC CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros par an (à 2 ans) TTC
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : commercialisé et remboursé à 100 % ; Espagne : non commercialisé ; Italie : non commercialisé ; Pays-Bas : non commercialisé ; Royaume-Uni : commercialisé et remboursé à 100%.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de KEYTRUDA est le pembrolizumab. Immunothérapie permettant blocage de la liaison PD-1 avec récepteurs PD-L1 et PD-L2.
Pathologie concernée	CSTN localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence.
Prise en charge thérapeutique	Chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs ≥ 2 cm et/ou avec une atteinte ganglionnaire, suivie d'une chirurgie d'exérèse. La chimiothérapie repose sur de l'anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) + cyclophosphamide et taxane. L'ajout d'un sel de platine (habituellement carboplatine) est possible. En cas d'absence de réponse histologique complète, une reprise thérapeutique par capécitabine est une option.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	En association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant

Le laboratoire mentionne que de nombreuses études évaluant pembrolizumab seul ou en association à un autre traitement sont en cours dans différents organes. Seules les études faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA ont été citées et présentées dans le tableau suivant.

Tableau 5. Essais cliniques faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA dans d'autres indications.

Indication Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Mélanome de stade II réséqué à haut risque		
KN- 716	Étude d'efficacité et sécurité du pembrolizumab en monothérapie versus placebo, en traitement adjuvant du mélanome chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant subi une résection chirurgicale.	En cours d'évaluation par l'EMA
CBNPC		
KN-091	Essai randomisé de phase 3 avec pembrolizumab par rapport au placebo chez les patients atteints de CPNPC au stade précoce après résection et traitement adjuvant standard (PEARLS).	En cours d'évaluation par l'EMA

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer l'efficience de pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CSTN localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.	L'objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : système de santé	Acceptable	Aucune
Horizon temporel : 40 ans L'industriel justifie ce choix au regard de : <ul style="list-style-type: none"> - l'histoire naturelle de la maladie montrant que 25% des patients qui récidivent précocement ont une survie à 5 ans de 76,9% (Sikov et al. 2015) ; - l'objectif du traitement par pembrolizumab qui est d'éviter la récurrence métastatique se traduisant par une amélioration de la survie à long terme ; - l'âge moyen des patients de 49,1 ans à l'inclusion dans l'essai KN-522 ; - l'espérance de vie de la population générale (INSEE 2018) ; - la proportion de patients encore en vie à la fin de la simulation dans le modèle, respectivement 36,5% 31,5% et 21,7% des patients du bras pembrolizumab + CPAC, CPAC et PAC. <i>Analyses de sensibilité : 20 ans (RDCR +76,8%), 30 ans (RDCR +23,6%)</i>	Acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie et du double impact sur l'effet de pembrolizumab de l'application : <ul style="list-style-type: none"> - d'une diminution dégressive de l'effet traitement de 3,2 ans à 8 ans ; - d'une hypothèse de rémission à 8 ans dans chacun des bras. Ces deux hypothèses permettent de réduire l'incertitude d'une extrapolation au long cours.	Aucune
Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans, et 1,5% au-delà <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -33,9%), 4,5% (RDCR +47,4%)</i>	Conforme	Aucune

<p>Population d'analyse : patients adultes atteints d'un CSTN localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence.</p> <p>Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-population n'a été conduite compte-tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la cohérence des HR sur la SSE dans l'essai KN-522 dans la majorité des analyses en sous-groupes ; – la portée non conclusive des analyses exploratoires en sous-groupes ; – l'homogénéité des comparateurs dans toutes les sous-populations. 	<p>La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et avec les données cliniques issues de l'essai KN-522 sur lesquelles reposent l'évaluation économique.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : pembrolizumab en association avec carboplatine + paclitaxel + anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) + cyclophosphamide (CPAC) en néoadjuvant poursuivi par pembrolizumab seul en adjuvant.</p> <p>Comparateurs en néo-adjuvant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – CPAC poursuivi d'une phase d'observation après chirurgie ; – Paclitaxel + anthracyclines + cyclophosphamide (PAC) poursuivi d'une phase d'observation après chirurgie. <p>Comparateurs exclus de l'analyse : les traitements adjuvants dont la capécitabine (hors AMM) et l'olaparib chez les patients présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 (Avis CT 2023)</p> <p>Leur exclusion se fonde sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les recommandations ESMO qui positionnent l'observation comme le traitement de référence dans l'entièreté de la population d'analyse. La reprise thérapeutique en adjuvant est une option chez les patients n'obtenant pas de réponse histologique complète ; – Les différences entre les critères d'inclusion (date de randomisation, origine etc.) et de jugement entre les essais et l'absence de données de littérature informant de l'efficacité de ces comparateurs dans une population transposable à celle de l'analyse ; – L'impact jugé nul sur la frontière d'efficacité de l'inclusion de la capécitabine considérant les coûts supplémentaires et les résultats négatifs de l'étude CIBOMA (Lluch A et al. 2020). La modification de la frontière par olaparib est jugé limité compte tenu de la proportion faible de patients éligibles à recevoir ce produit dans une indication superposable à celle évaluée. 	<p>Les interventions comparées représentent 95% des traitements utilisés en pratique courante au stade néo-adjuvant selon l'étude de marché Cerner Enviza réalisée entre octobre et décembre 2021 auprès de 80 médecins (Figure 2 et Tableau 8).</p> <p>L'exclusion de l'analyse des traitements actifs en adjuvant n'est pas justifiée. La stratégie chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une reprise thérapeutique par la capécitabine ou l'olaparib constituent des comparateurs pertinents dans une sous partie de la population de pembrolizumab. Cette reprise thérapeutique pourrait concerner 25,2% de la population d'analyse.</p> <p>L'industriel n'a pas suffisamment justifié la non-faisabilité d'une comparaison indirecte avec la capécitabine. Une analyse complémentaire fondée sur les données disponibles aurait pu être proposée ou à minima discutée. En considérant les données d'efficacité de l'essai CREAT-X (Zujewski JA et al. 2017), auprès d'un sous-groupe de patients asiatiques, l'introduction de ce comparateur pourrait modifier la frontière d'efficacité. Le taux d'utilisation de la capécitabine en pratique courante n'a pas été documenté par l'industriel, mais peut-être borné à un maximum de 25%.</p> <p>L'exclusion d'olaparib est jugée acceptable compte tenu du développement concomitant à celui du pembrolizumab, qui rend la réalisation d'une comparaison indirecte très incertaine. Cette analyse aurait par ailleurs concerné un sous-groupe restreint de patients (reprise en néoadjuvant + BRCA mutés).</p>	<p>Importante</p>

Modélisation

<p>Population simulée : population de l'essai KN-522.</p> <p>Analyse de la représentativité : la transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de trois sources :</p> <ul style="list-style-type: none"> - population française incluse dans l'essai KN-522 (n=114) ; - étude de marché Cerner Enviza (n=533) ; - données de l'accès précoce du pembrolizumab datant du 17/03/2022 (n=1 111). <p>Les caractéristiques de ces populations sont détaillées dans le complément C (Tableau 6 et Tableau 7).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : population française de KN-522 (RDCR 0%).</i></p>	<p>Sur la base des caractéristiques disponibles dans les études rapportées, la représentativité de la population simulée par rapport aux patients français traités en pratique, semble acceptable. Deux éléments sont à souligner :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'essai clinique KN-522 a exclu, classiquement, les patients ayant un score ECOG >1 dont la proportion est estimée à 5% dans l'étude de marché ; - la différence entre les patients de stade III dans l'accès précoce (39,4%) et l'essai KN-522 (24,9%). Les résultats de l'analyse en sous-groupe indiquent que le HR correspondant au stade III n'est pas statistiquement significatif. Ceci suggérerait une incertitude sur l'effet du traitement par rapport au stade de maladie, cependant cette analyse reste exploratoire ce qui ne permet pas d'affirmer une absence d'efficacité chez les patients de stade III. 	Aucune
<p>Modèle : modèle semi-markovien homogène à 4 états de santé (Figure 3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans évènement (SSE) ; - Rechute locorégionale (RL) ; - Rechute métastatique (RM) - Décès <p>L'industriel justifie cette structure par l'histoire naturelle de la maladie ; la possibilité de prise en compte de la dépendance entre les probabilités de transition ; et la flexibilité du modèle permettant l'intégration de données externes.</p>	<p>La structure du modèle est justifiée au regard des caractéristiques de la pathologie et des données cliniques disponibles (médianes de survie globale non atteintes dans l'essai KN-522). Cette structure permet de distinguer des états de santé par type de récurrence associés à des coûts et une mortalité spécifique.</p> <p>Toutefois, la modélisation choisie par l'industriel (semi-markov homogène) impose l'application d'un risque constant (cf analyse critique de la SG section « transformation exponentielle »)</p>	Aucune
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI aigus de grade 3/4 toutes causes observées dans l'essai KN-522 pour le bras pembrolizumab + CPAC et CPAC et dans l'essai BrighTNess pour PAC (Loibl et al. 2018 et 2021). Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois au premier cycle ; - EI chroniques de grade 2 observés dans l'essai KN-522 pour les bras pembrolizumab + CPAC et CPAC. Aucun EI chronique observé dans l'essai BrighTNess pour PAC. Impact sur les utilités et les coûts est modélisé à chaque cycle. <p>Arrêts de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + CPAC et CPAC : arrêts observés dans l'essai KN-522 et sans prise en compte d'une durée maximale de traitement ; - PAC : durée de traitement équivalente à CPAC du fait de l'indisponibilité de cette donnée dans la littérature. 	Acceptable	Aucune

Traitement post-récidive : modélisé en une fois à la progression en distinguant le type de récurrence locorégionale (chirurgie) et métastatique (chimiothérapie ou immunothérapie).

Gestion de la dimension temporelle

- Durée de simulation : 40 ans ;
- Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle.

Hypothèses d'extrapolation :

- SSE :
 - Extrapolation de la courbe de SSE de CPAC observée dans l'essai KN-522 par une distribution paramétrique jusqu'à 8 ans ;
 - Estimation des courbes de SSE des autres comparateurs en appliquant un effet traitement relatif issu de la méta-analyse en réseau (MAR) à risques constants sur la courbe de survie extrapolée de CPAC ;
 - Hypothèse de proportionnalité des risques testée : validée pour PAC, et considérée comme vérifiée pour pembrolizumab malgré le rejet de l'hypothèse en début de suivi (Figure 6 et Figure 7) ;
 - Application d'une perte d'effet traitement dégressive de pembrolizumab à 3,2 ans correspondant au suivi maximal dans l'essai KN-522 et jusqu'à 8 ans ;
 - Au-delà de 8 ans, les patients encore en SSE sont supposés en rémission complète avec un risque de mortalité similaire à celui de la population générale ;
- RM : hypothèse d'un risque constant de décès au stade métastatique ;
- Scores d'utilité variants dans le temps selon l'âge des patients.

Analyses de sensibilité : seuil de rémission à 6 ans (RDCR -2,2%), à 7 ans (RDCR -1,9%), absence de rémission (RDCR +13,9%), baisse d'efficacité de pembrolizumab à 1 an (+724,6%), efficacité avec MAR à polynôme fractionnaire (RDCR -25,5%), efficacité de pembrolizumab + CPAC issue de KN-522 et efficacité de PAC issue de la MAR (RDCR -14,6%).

Méthode d'estimation des probabilités de transition :

Sources de données :

- SSE et la survie au stade RL : essai pivot KN-522 de phase III randomisé en double aveugle, ayant comparé pembrolizumab + CPAC versus CPAC dans l'indication évaluée ;

Gestion de la dimension temporelle : acceptable

Hypothèses d'extrapolation :

MAR et hypothèse de proportionnalité des risques : la méthode d'estimation des effets traitements relatifs est décrite et une méthode homogène d'extrapolation de l'effet traitement entre les comparateurs est appliquée. Toutefois, l'hypothèse des risques proportionnels n'ayant pu être vérifiée pour les courbes de KM de la SSE au début du suivi dans l'essai KN-522, la réalisation d'une MAR à HR constant n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS. Dans ce cas de figure, une MAR permettant l'intégration d'un HR non constant est habituellement attendue en analyse de référence. Suite à l'échange technique, l'industriel a présenté un modèle à polynômes fractionnaires (PF) mais il a fait le choix de le conserver en analyse de sensibilité en scénario et retenir en analyse de référence le modèle estimant un HR constant car celui-ci :

- avait une meilleure adéquation statistique au regard de l'indicateur du DIC ;
- était un modèle moins complexe et un choix plus conservateur.

Compte tenu de la disponibilité d'une analyse de sensibilité en scénario retenant les PF et qui montre un RDCR plus favorable au produit (RDCR -25,5%), cette limite ne fait pas l'objet d'une réserve majeure.

Hypothèse de rémission : semble cohérente avec les données épidémiologiques dans le CSTN précoce (essai BrighTNess, Walsh et al. 2019, Dent et al. 2007, Figure 10 à Figure 13) même si certaines études suggèrent une rémission durable avant 8 ans, ce qui entraînerait la réduction du bénéfice associé au pembrolizumab. Toutefois dans ce dossier, cette hypothèse de rémission doit être lu conjointement avec celle faite sur l'effet traitement, également conservatrice.

Modélisation de l'effet traitement : acceptable.

Désutilité liée à l'âge : ce choix n'est pas testé en analyse de sensibilité en scénario.

État SSE : la méthode présente l'avantage de reposer sur le critère principal de l'essai pivot plutôt que d'avoir recours aux incidences cumulées différenciées selon le type de rechute qui aurait reposé sur des données ne correspondant à aucun critère d'évaluation prévu et à partir desquels une comparaison indirecte aurait été impossible.

Les taux de répartition des événements sous-jacents à la courbe sont appliqués naïvement pour le comparateur externe PAC (sans ajustement, ni MAR) et supposés similaires

Importante

- MAR pour inclure le comparateur externe PAC sur le critère de la SSE ;
- Pour modéliser la transition du stade RM à décès :
 - Essai KN-355 de phase III randomisé en double aveugle, ayant comparé pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez les patientes adultes atteintes d'un CSTN localement récurrent non résécable ou métastatique qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. Les données des patients ayant une tumeur exprimant PDL-1 avec un CPS ≥ 10 ont été utilisées ;
 - Registre américain SEER pour les patients n'ayant pas reçu de première ligne de traitement métastatique (37,5% patients du bras pembrolizumab + CPAC et 29,7% du bras CPAC d'après l'essai KN-522).

De l'état SSE :

	Pembro + CPAC	CPAC	PAC	
Estimation de la courbe SSE :				
	HR vs SSE du bras CPAC Estimation HR via la MAR à risques constants	Courbe SSE de l'essai KN-522 extrapolée par loi Gamma Généralisée	HR vs SSE du bras CPAC Estimation HR via la MAR à risques constants	
Distribution des évènements de sortie de l'état SSE. Source : KN-522				
SSE	Année 1	36.5%	44.8%	44.8%
→ RL	Année >2	26.8%	28.1%	28.1%
SSE	Année 1	48.1%	51.7%	51.7%
→ RM	Année >2	63.4%	64.1%	64.1%
SSE	Année 1*	15.4%	3.4%	3.4%
→ DC	Année >2*	9.9%	7.8%	7.8%
	Année >8	Taux de mortalité de la population générale		

*maximum entre la probabilité de décès de la population générale et celle observée dans KN-522.

à CPAC. La justification de l'industriel de l'impossibilité de décomposer au cours du temps la distribution des évènements de sortie à la SSE de PAC du fait des données agrégées dans l'essai BrighTNess est entendable, mais il aurait dû proposer des scénarios testant des distributions alternatives pour PAC. Au regard des données de l'essai BrighTNess suggérant des distributions de sorties de l'état SSE proches entre les deux chimiothérapies (cf Tableau 13), il est peu probable que ces scénarios auraient modifier les conclusions (impact uniquement, et de façon limitée, le différentiel de QALY et de coût entre PAC et CPAC)

État RL : la prise en compte d'une évolution des RL non spécifique au traitement permet de ne pas contredire les résultats cliniques de l'essai KN-522 dont l'objectif n'était pas d'évaluer un effet de pembrolizumab sur la survie post-RL.

L'extrapolation de la courbe de survie post-récidive LR, génère de l'incertitude dans la mesure où l'industriel a considéré que toutes les distributions s'ajustaient convenablement à la courbe de KM, mais sans en présenter les critères AIC/BIC. Cela n'est pas acceptable. Le choix d'une fonction relève donc principalement d'une discussion sur la plausibilité à long terme des extrapolations (Figure 14). La complexité de réalisation d'états tunnels n'est pas un argument recevable à lui seul. L'aspect monotone suggéré par l'inspection des risques instantanés de transition depuis l'état RL vers l'état RM/décès rend l'utilisation d'une fonction exponentielle acceptable (Figure 15).

État RM :

Source de données :

- Chez les patients traités : les données de SG étant immatures dans l'essai KN-522, la SG au stade métastatique a été modélisée au travers des données de survie des patients avec un CPS ≥ 10 inclus dans l'essai KN-355. Même si cette source de données présente l'avantage d'avoir documenté 85% de décès, son utilisation pour extrapoler la survie au stade métastatique des patients inclus dans KN-522 est entachée de certaines limites :
 - la différence imputables aux critères d'inclusion sur le statut de la maladie entre les deux essais cliniques (32% de métastatique de novo dans KN-355 versus 0% dans KN-522) génère une incertitude sur la transposabilité des populations et de leur prise en charge susceptibles d'avoir une influence sur la survie modélisée.
 - l'essai KN-355 a été réalisé sur une période où pembrolizumab en traitement néoadjuvant n'existait pas. Ainsi, une incertitude persiste au stade de la rechute métastatique sur la modélisation de l'efficacité des différentes lignes de traitement dans le bras pembrolizumab et encore pour les patients retraités par pembrolizumab.

Mineure

Les probabilités de transition des événements sous-jacents à l'état SSE ont été estimées en appliquant le taux de répartition d'évènement issus de KN-522 à la courbe extrapolée de SSE des traitements. La formule est la suivante : $[1-SSE(\text{Cycle } N+1)/SSE(\text{Cycle } N)] \times (\text{répartition des événements sous-jacents à l'état SSE})$

De l'état RL : l'ensemble des observations sur les RL dans l'essai KN-522 ont été prises en compte et appliquées indépendamment du traitement afin d'augmenter le nombre d'évènements (n=40 transitions vers l'état RM ou décès).

	Pembro + CPAC	CPAC	PAC
Estimation de la courbe de survie post-récidive LR			
	Extrapolation de la courbe de survie post-récidive LR par une loi exponentielle modélisant un risque de transition constant. L'industriel justifie ce choix par la complexité de réalisation de nombreux états tunnels, par le bon ajustement de la courbe extrapolée aux données de KM et sa plausibilité clinique.		
Distribution des évènements sous-jacents à l'état RL. Source : KN-522			
RL → RM	90%		
RL → DC	10%		
Probabilités de transition des événements sous-jacents à l'état RL : (Probabilité de sortie de l'état RL associée à l'extrapolation = 0,0133) x (Répartition des événements sous-jacents à l'état RL)			
RL → RM	0,0119 (=0.0133*90%)		
RL → DC	0,0013 (=0.0133*10%)*		

*maximum entre la probabilité de décès de la population générale et celle observée dans KN-522.

De l'état RM :

	Pembro + CPAC	CPAC	PAC
Estimation de la courbe de SG après RM :			
Patients traités	Extrapolation de la SG de l'essai KN-355 par une loi log-normale qui a ensuite été transformée en loi exponentielle.		

L'incertitude introduite par l'utilisation de l'essai KN-355 pour modéliser la survie post-récidive métastatique après une prise en charge en néoadjuvant a été explorée dans une analyse de sensibilité en scénario (avec ASD et ASP) utilisant les données d'efficacité et de qualité de vie issues de KN-522. Ce scénario a montré une baisse du RDCR d'environ 5%.

- Chez les patients non traités : réserve importante
 - La transposabilité à la population simulée (et la pratique courante) de la population incluse dans le registre américain SEER servant à modéliser la SG des patients non traités au stade métastatique n'est pas assurée en l'absence de documentation des caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus dans ce registre. L'impact sur les résultats de l'utilisation de cette population n'est également pas discuté.

Transformation exponentielle de la survie globale : pour retenir une approche en termes de risques constants au stade métastatique, les moyennes de SG issues d'une extrapolation via une distribution log-normale de la survie observée ont été transformées en distribution exponentielle. L'utilisation de cette approche suscite des interrogations :

- La justification en termes de simplification de la modélisation est techniquement understandable mais ne remet pas en cause la plausibilité de prise en compte des états tunnels et par conséquent un abandon de l'hypothèse très forte d'un risque constant de décès au stade métastatique. La contrainte technique de programmation simplifie certainement le modèle mais très probablement au détriment d'une hypothèse irréaliste sur le risque de décès et génère une forte incertitude non explorable.
- L'argument de l'industriel constatant qu'il s'agit d'un choix conservateur en comparant les courbes de SG extrapolées par loi log-normale et leur transformation en loi exponentielle pose problème : au-delà des 4 premières années de l'horizon temporel, aucune analyse de sensibilité en scénario ne permet de confirmer l'aspect conservateur notamment sur le long terme (cf Figure 20 et Figure 21).
- La justification en termes techniques portant sur le calcul de la SG (moyenne pondérée au regard des proportions de patients recevant ou non un traitement de 1ère ligne métastatique dans l'essai KN-522) n'est pas étayée. Dans le rapport deux méthodes de transformation sont mentionnées et considérées comme comparables sans fournir des détails techniques illustrant leur similarité.

Importante

Importante

Patients non traités	Extrapolation de la SG issue du registre américain SEER par une loi exponentielle	
Probabilités de transition des événements sous-jacents à l'état RM : issues de l'extrapolation paramétrique de la SG de chaque bras.		
RM → DC	0,019 (SG moyenne = 52,2 semaines)	0,017 (SG moyenne = 60,4 semaines)

L'industriel justifie l'application d'un risque constant de décès à ce stade par la nécessité de simplifier le modèle et d'éviter l'utilisation d'états tunnels qui auraient nécessité la génération de plus de 500 traces de Markov. Les comparaisons entre les courbes de SG extrapolées par la loi log-normale et leur transformation exponentielle semblent suggérer visuellement une sous-estimation du risque instantané de décès les 2 premières années pouvant entraîner un taux de décès plus faible sur les 4 premières années pour l'extrapolation exponentielle (cf Figure 20). Selon l'industriel, ce constat est conservateur dans la mesure où l'approche amoindrit l'impact du passage au stade métastatique pour les stratégies CPAC et PAC qui présentent plus de transitions vers le stade métastatique que pembrolizumab + CPAC.

Analyses de sensibilité : toutes les rechutes survenant au cours des 18 premiers mois sont métastatiques (RDCR -0,71%), extrapolation paramétrique de la SSE par une loi log-normale (RDCR -8,9%), extrapolation paramétrique de la SG au stade métastatique par une loi log-logistique (RDCR -0,1%) ou une loi gamma généralisée (-1,0%), efficacité et distribution des traitements ultérieurs à partir de KN-522 uniquement (RDCR -5,2%).

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Effets indésirables :

- EI grade 3 et 4 : sélection sur la fréquence (≥ 1%) dans l'essai KN-522 et BrighTNess, avec prise en compte de la récurrence ;
- EI chroniques de grade 2 (hypothyroïdie et insuffisance rénale) : sélection sur la fréquence (≥ 1%) dans l'essai KN-522 avec prise en compte de la récurrence ;

Les fréquences des EI intégrées dans l'analyse sont présentées dans le complément C (Tableau 21 et Tableau 22).

Durées de traitement (Tableau 19) :

Ainsi, il réside une incertitude non explorable sur la plausibilité clinique de la méthode des risques constants pour extrapoler la SG de l'état récidive métastatique plutôt que de choisir la distribution paramétrique ayant le meilleur score AIC/BIC.

Effets indésirables : la méthode d'estimation des effets indésirables est acceptable et permet de prendre en compte 80,1% et 65,7% de l'ensemble des EI de grades 3-4 observés dans l'essai KN-522 respectivement pour pembrolizumab + CPAC et CPAC.

Durées de traitement de PAC : supposée identique à CPAC. Il n'est pas assuré que la tendance de CPAC relativement à PAC à l'amélioration de la SSE au détriment d'une toxicité plus forte de CPAC puissent s'annuler, tel qu'argumenté par l'industriel. En l'absence d'intégration de la durée de traitement de PAC en ASD ou d'analyse en scénario testant un autre choix (ex : durée maximale prévue au RCP), la durée de traitement modélisée pour PAC est incertaine. L'impact sur la frontière d'efficacité d'une

Aucune

- Pembrolizumab + CPAC et CPAC : durée moyenne observée dans l'essai KN-522.
- CPAC : supposée identique à CPAC

Traitements post-progression chez les patients traités :

- Récidive locorégionale : mastectomie
- Récidive métastatique :
 - Proportion de patients traités au stade métastatique observée dans l'essai KN-522 : 62,5% des patients du bras pembrolizumab + CPAC et 70,3% du bras CPAC ;
 - Répartition des traitements issues de l'essai KN-522 avec ajustement pour tenir compte du traitement reçu en adjuvant, du moment de la récurrence et du statut CPS \geq 10 ;
 - L'administration du pembrolizumab est possible indépendamment du traitement reçu au stade néoadjuvant/adjuvant chez [REDACTED] des patients CPS \geq 10. Pour les patients précédemment traités par pembrolizumab en phase (néo)-adjuvante, le retraitement par pembrolizumab est possible à condition d'avoir un délai minimum de 2 ans entre l'initiation du traitement néoadjuvant par pembrolizumab et la récurrence ;

	Pembrolizumab + CPAC		CPAC /PAC
	Récidive à distance	Récidive précoce	Quel que soit le moment de la récurrence
Pembro	[REDACTED] chez les CPS>10	NA	[REDACTED] chez les CPS>10
Mixte Chimio	[REDACTED] chez les CPS>10 100% chez les CPS<10	100%	[REDACTED] chez les CPS>10 100% chez les CPS <10

Durées moyennes de traitement au stade métastatique : durées moyennes observées dans l'essai KN-355 (Tableau 20) ;

Analyse de sensibilité : exclusion des EI en termes de coûts et de désutilités (RDCR +0,2%), utilisation de la distribution des traitements au stade métastatique de l'essai KN-355 (RDCR -1,0%) ou de l'étude de marché KANTAR (RDCR -0,2%), extrapolation paramétrique de la durée de traitement par une loi weibull pour pembrolizumab + CPAC uniquement (RDCR +0,2%) ou une loi gamma généralisée pour tous les traitements (RDCR +0,2%).

durée de traitement différente de PAC est néanmoins attendu limité du fait du mode de prise en charge de ces 2 chimiothérapies.

Traitements post-progression métastatique : la modélisation de la répartition des chimiothérapies post-récurrence métastatique issue de l'essai KN-522 et des durées de traitement et de l'efficacité de ces mêmes traitements issue de KN-355 est critiquable. Néanmoins, plusieurs analyses de sensibilité en scénario testent une répartition différente des traitements ultérieurs, dont celle de KN-355, et ont montré le faible impact sur le RDCR.

Validation

Validation technique : l'industriel a réalisé :

- une vérification des valeurs d'entrée par rapport aux documents sources ;
- un test de la fonctionnalité de tous les menus et une vérification de la plausibilité des résultats ;
- une exécution de toutes les analyses de sensibilité et une vérification de la cohérence des résultats.

Validation interne :

- SSE :
 - comparaison de l'ajustement entre les extrapolations de la SSE et la courbe de KM de la SSE observée dans l'essai KN-522 (Figure 22 et Tableau 54) ;
 - comparaison de la modélisation des événements de sortie de l'état SSE avec les données observées dans l'essai KN-522 (Tableau 55 et Tableau 56).
- SG
 - comparaison de l'ajustement entre les extrapolations de la SG et les courbes de KM observées dans l'essai KN-522 (Tableau 57 et Figure 24).

Validation externe :

- comparaison des sorties du modèle (SSE et SG) avec les données issues de la littérature pour le bras chimiothérapie (Tableau 58, Tableau 59) ;
- comparaison de la proportion de patients guéris dans la modélisation par rapport aux données de la littérature (Tableau 60).

Validation croisée : comparaison de la structure du modèle, des choix structurants, de l'intégration de l'efficacité et des résultats avec ceux des analyses économiques de pembrolizumab dans l'indication évaluée déposées auprès de l'agence anglaise (NICE) et canadienne (CADTH) (cf Tableau 61 et Tableau 62).

Validation technique : acceptable

Validité interne : en lien avec la critique portée sur la méthode adoptée de transformation exponentielle de la SG, la tendance différente des courbes à partir de 3 ans, interroge sur l'aspect conservateur au long terme des extrapolations (cf Figure 21). Ceci pourrait surestimer l'efficacité relative de pembrolizumab sur la SG, et donc impacter le résultat.

Validité externe :

- La validité externe de la survie après une récurrence locorégionale n'a pas pu être vérifiée en l'absence de données disponibles dans la littérature.
- A 10 ans, le taux de SG du bras chimiothérapie est moins favorable dans la modélisation (environ 61%) contre environ 72% pour l'étude de Walsh et al. L'industriel a précisé que les décès liés à une raison autre que le cancer du sein étaient censurés dans l'étude de Walsh et al, ce qui pourrait peut-être expliquer le plateau observé de 5 à 10 ans et la différence avec les données modélisées.

Validité croisée : acceptable

Aucune

Estimation de l'utilité

– Sources de données :

- SSE et RL : questionnaire EQ-5D-5L recueilli dans l'essai KN-522 ;
- RM : KN-355 : questionnaire EQ-5D-3L recueilli dans l'essai KN-355 ; Désutilité liée aux EI estimée à partir des données de l'essai KN-522.

– Valorisation

Sources et valorisation : les sources de données sur les utilités et leur valorisation sont clairement présentées.

L'utilisation des scores d'utilité pour l'état RM issues de l'essai clinique KN-355 est acceptable au regard du faible nombre d'observations disponibles dans l'essai clinique KN-522 pour cet état. Cette approche est cohérente avec la modélisation de l'efficacité,

Aucune

- SSE et RL : algorithme crosstalk pour transformer les données du EQ-5D-5L en 3L (Van Hout et al. 2012) puis valorisation fondée sur la matrice de pondérations françaises de la version 3L de l'EQ-5D (Chevalier et al. 2013) ;
- RM : matrice de pondérations françaises (Chevalier et al. 2013).

– Estimation :

- modèle mixte à mesures répétées (MMMR). Plusieurs modèles, selon l'état de santé, le traitement, et la présence d'EI de grade 3/4 (pour l'état SSE) ont été testés ;
- Le modèle a été sélectionné en se fondant sur les analyses de variance avec la méthode Satterthwaite ;
- Application d'un score d'utilité par état de santé et indépendant du traitement reçu (impact du traitement non significatif) ;
- Le décrétement est appliqué à chaque EI, pour tous les comparateurs inclus dans le modèle.

Scores d'utilité et désutilités introduits dans le modèle

Etat de santé	Score d'utilité	IC95%
Survie sans évènement		
<i>Sans EI Grade 3+</i>	0,781	0,769 ; 0,793
<i>Avec EI Grade 3+</i>	0,744	0,728 ; 0,760
Désutilité liée aux EI de grade 3+	-0,037	-
Désutilité liée aux EI chroniques	-0,026	-
Rechute locorégionale	0,714	0,654 ; 0,774
Rechute métastatique	0,69	0,646 ; 0,7399

Analyses de sensibilité : désutilités issues de la littérature (RDCR +0,5%), utilités dépendantes du traitement (RDCR +13,6%), utilité au stade RL : bornes inférieure/supérieure de l'IC (RDCR +/-0,2%), utilité au stade RL équivalente au stade SSE (RDCR +0,3%), utilité au stade RL: score du stade SSE en année 1 et score du stade RM à partir de l'année 2 (RDCR +0,0%).

mais est entachée des mêmes incertitudes sur la comparabilité des caractéristiques des populations des deux essais cliniques (cf supra).

Estimation : l'utilité dans l'état RL a été estimée, comme pour l'efficacité, sur un nombre limité de rechutes locorégionales, ce qui génère de l'incertitude autour de la robustesse de l'estimation de l'utilité associée à cet état de santé. L'incertitude a été partiellement explorée dans plusieurs analyses de sensibilité testant l'IC à 95% de la valeur d'utilité au stade RL (RDCR +/- 0,25%) et supposant un score d'utilité équivalent entre la SSE et la RL (RDCR +0,28%). L'impact sur le RDCR est marginal.

Désutilités : la distinction d'un état SSE sans versus avec EI de grade 3-4 explore le calcul d'une désutilité associée aux EI à l'aide des questionnaires recueillis dans l'essai KN-522. Elle permet d'éviter un double comptage des désutilités associées aux EI en additionnant cette désutilité estimée au score d'utilité relatif à l'état SSE sans survenue des EI de grade 3-4. Cette approche est acceptable. Néanmoins :

- aucune documentation fournie par l'industriel ne permet de savoir avec certitude si le questionnaire a bien été collecté au cours de la survenue d'un EI de grade 3/4 ;
- la désutilité associée à chaque EI dépend de la gravité de ce dernier. L'application d'une désutilité moyenne et représentant l'ensemble des EI risque de ne pas estimer de façon fiable l'impact d'un EI sur la qualité de vie des patients ;
- cette approche n'est pas homogène avec la méthode de valorisation des coûts de prise en charge spécifique à chaque EI.

Toutefois, l'analyse de sensibilité en scénario fournie considérant des désutilités spécifiques à chaque EI issue de la littérature soutient un impact négligeable sur le RDCR (+0,5%).

Estimation des coûts

Le détail des estimations de coûts par poste est rapporté dans le Complément C. Les coûts sont exprimés en €2021. Les coûts antérieurs à 2021 ont été actualisés à 2021 selon l'indice de prix à la consommation des biens et services de santé issu de l'INSEE.

Coûts d'acquisition : sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) unitaires disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires (BdM-IT). La posologie des traitements est issue des recommandations du résumé des caractéristiques produit (RCP). Prise en compte de la dose relative des traitements observée dans l'essai KN-522.

Coût d'administration : valorisation via l'ENC 2018 dans le secteur public et privé associé au GHM 28Z07Z « chimiothérapies pour tumeur en séances ».

Prise en charge de la maladie :

- Taux d'utilisation de la radiothérapie et de la chirurgie issu de KN-522 et soins valorisés d'après l'ENC 2018 ;
- Fréquence des consultations médicales, des actes techniques, des actes de biologie médicale et du test PD-L1 pour les patients au stade métastatique issues d'avis de 3 experts et valorisés selon les bases de données de l'Assurance Maladie.

Événements indésirables : fréquences des EI observées dans les études et coûts valorisés via les GHM correspondants issus de l'ENC 2018 pour les EI aigus et le RCP et les bases de données de l'Assurance Maladie pour les EI chroniques.

Transport sanitaire : valorisé à partir du rapport de la cour des comptes de 2020 et pris en compte lors de chaque hospitalisation.

Soins de fin de vie : valorisé via l'ENC 2018, hypothèse que les soins palliatifs sont effectués uniquement à l'hôpital.

Analyses de sensibilité : intensité de dose relative de 100% pour tous les traitements (RDCR +2,9%).

L'industriel n'a pas justifié le recours à un avis d'experts pour estimer les fréquences des ressources consommées plutôt qu'à d'autres sources de données ayant un meilleur niveau de preuve (ex : registre ou base de données médico-administratives). De plus, aucune validation externe des coûts n'a été mise en œuvre.

Enfin, le coût total des tests-PD-L1 des patientes en récurrence métastatique est nul dans le modèle. Ceci s'apparente à une erreur de programmation, sans impact important sur les résultats dans la mesure où le coût du test est marginal par rapport au coût total et que cela ne favorise pas le produit (plus de patients sous chimiothérapie évoluent vers l'état métastatique).

Mineure

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe sur les paramètres (liste complète dans le Tableau 69) :

- bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95% lorsque disponibles dans les études ;
- variables testées : par ex. poids, HR issus de la MAR, durée de traitement, scores d'utilité et désutilités, coûts.

La méthode analytique dont les durées de traitements sont implémentées dans l'ASP n'est pas suffisamment étayée pour apprécier sa bonne intégration dans le modèle.

Mineure

Analyse de sensibilité en scénario (liste complète dans Tableau 67, Tableau 68) :

- **Choix structurants** : par ex. horizon temporel, taux d'actualisation ;
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** : par ex. modélisation de la rémission, de la SSE et de la SG, modélisation de l'effet traitement alternatif, distribution des lignes ultérieures, prix de pembrolizumab.

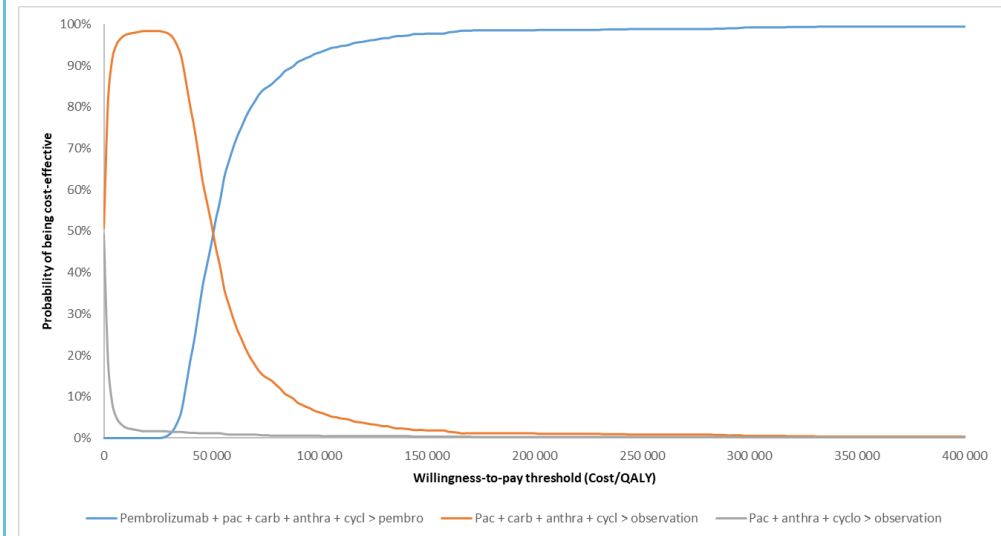
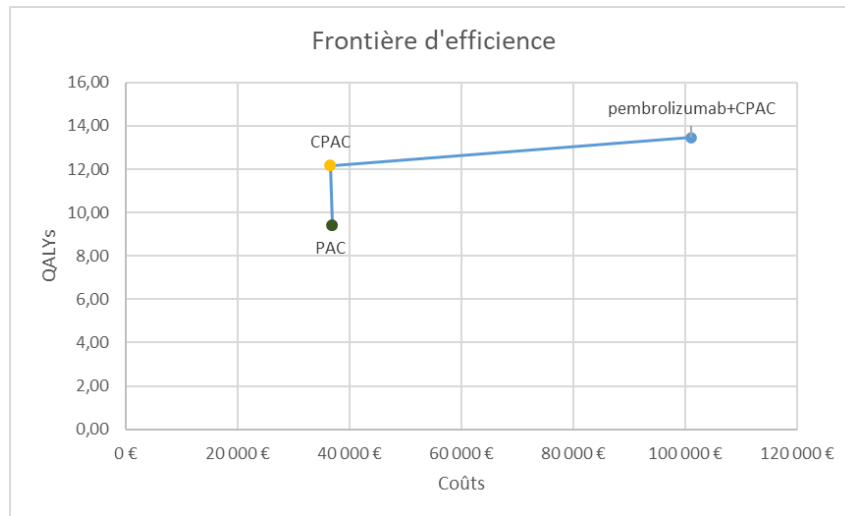
Analyse probabiliste (liste complète dans le Tableau 70) :

- 1000 simulations Monte Carlo pour atteindre la convergence de l'estimation probabiliste du RDCR ;
- Exemple de distributions :
 - HR de la SSE : log normale (SE log scale)
 - Scores d'utilité : distribution bêta
 - Désutilité : distribution normale
 - Coûts : distribution gamma

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						Pembrolizumab + CPAC est coût efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 69 000 €/QALY. Courbe d'acceptabilité multi-options
Interventions	Coûts (€)	AVs	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	
CPAC	36 633	17,01	12,14	-	-	
PAC	37 026	13,10	9,39	Stricte Dominance	Stricte Dominance	
Pembro + CPAC	101 109	18,86	13,45	34 746 €/AVG	49 007 €/QALY	

Frontière d'efficacité



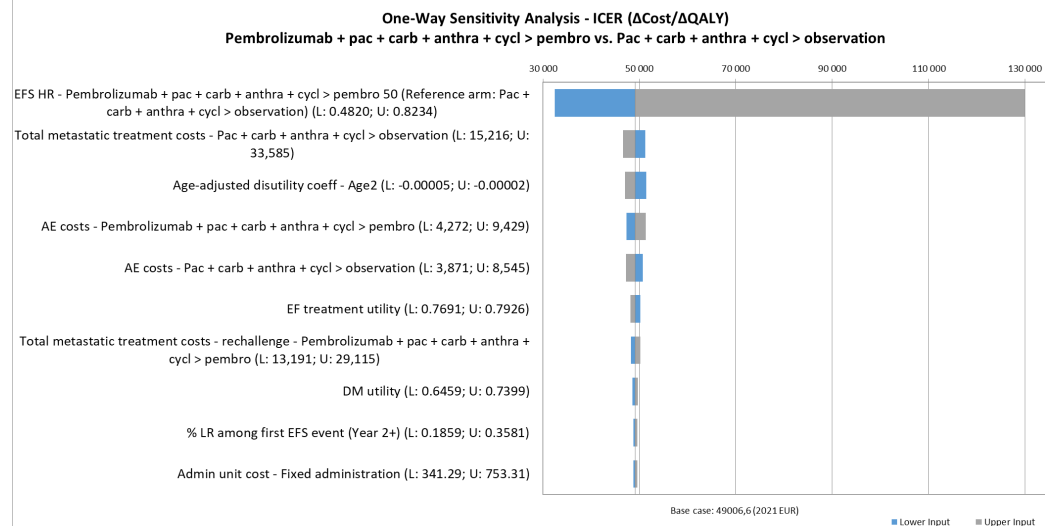
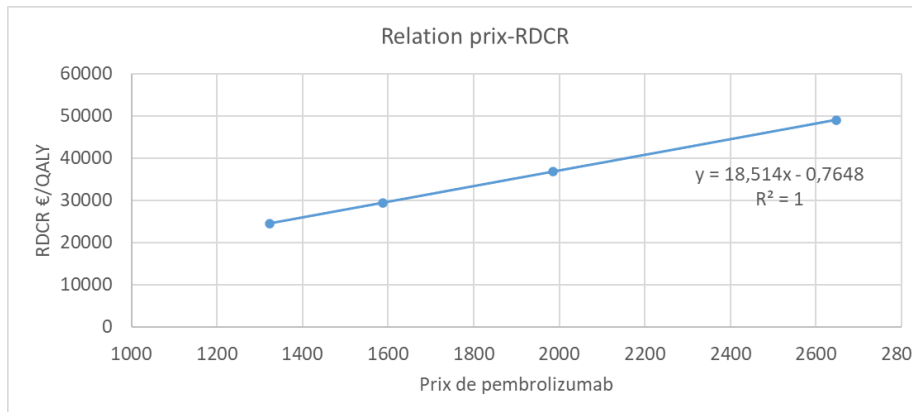
Analyse de l'incertitude : analyse de sensibilité déterministe

Variation du RDCR en fonction du prix de pembrolizumab

Variation du prix	RDCR (€/QALY)
-25%	36 755 €/QALY (-25,0%)
-40%	29 404 €/QALY (-40,0%)
-50%	24 503 €/QALY (-50,0%)

Toutes choses égales par ailleurs, le principal paramètre affectant la variabilité du RDCR est la variation du HR de la survie sans événement.

Diagramme de Tornado



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 49 007 €/QALY	RDCR	
Baisse d'efficacité de pembrolizumab à 1 an (fin de la durée de traitement)	404 115€/QALY	+724,6%
Horizon temporel : 20 ans	86 644 €/QALY	+76,8%
Taux d'actualisation : 4,5%	72 237 €/QALY	+47,4%
Horizon temporel : 30 ans	60 560 €/QALY	+23,6%
Pas de rémission*	55 826 €/QALY	+13,9%
Utilités dépendantes du traitement	55 648 €/QALY	+13,6%
Efficacité avec MAR à polynôme fractionnaire	36 517€/QALY	-25,5%

*Le scénario sans rémission est appliqué en considérant par ailleurs un déclin l'effet de pembrolizumab de 3,2 ans à 8 ans.

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
Objectif														
Évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CSTN localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence.	Conforme	Aucune												
Choix structurants														
Perspective : Assurance Maladie obligatoire (AMO)	Conforme	Aucune												
Horizon temporel : 5 ans L'année 1 de démarrage de l'analyse d'impact budgétaire est 2022.	Conforme	Aucune												
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité	Conforme	Aucune												
Population cible : <ul style="list-style-type: none"> – Sources de données <ul style="list-style-type: none"> • Données de l'INCa : nouveaux cas de cancer du sein en 2018 dont 8769 cas de CSTN ; • Littérature épidémiologique/clinique (cf. références) : différentes étapes de calcul de la population cible selon le stade de la maladie (cf. Figure 25 dans le Complément D) ; • Hypothèse : population incidente supposée croissante sur l'horizon temporel avec l'application d'un taux d'accroissement annuel de la population de 0,60%. – Estimation : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Population concernée par la demande de remboursement</th> <th>A1</th> <th>A2</th> <th>A3</th> <th>A4</th> <th>A5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">6 798</td> <td style="text-align: center;">6 839</td> <td style="text-align: center;">6 880</td> <td style="text-align: center;">6 921</td> <td style="text-align: center;">6 962</td> </tr> </tbody> </table>	Population concernée par la demande de remboursement	A1	A2	A3	A4	A5		6 798	6 839	6 880	6 921	6 962	L'estimation de la population cible repose sur des données assez récentes et des hypothèses acceptables, notamment l'hypothèse de croissance de la population concernée par la demande de remboursement sur l'ensemble de l'horizon temporel.	Aucune
Population concernée par la demande de remboursement	A1	A2	A3	A4	A5									
	6 798	6 839	6 880	6 921	6 962									
Scénarios comparés : <ul style="list-style-type: none"> – Sans pembrolizumab + CPAC : est déterminé selon la prise en charge observée en France dans l'indication évaluée à savoir CPAC et PAC. – Avec pembrolizumab + CPAC : fondé sur des hypothèses de pénétration de pembrolizumab dans l'indication évaluée (cf. Parts de marché). 	En lien avec l'ACU, le modèle ne permet pas de considérer de traitement adjuvant actif. L'AIB renseigne le poids de pembrolizumab dans l'accroissement des dépenses de l'assurance maladie en l'absence de la capécitabine.	Importante												

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

Modélisation de l'AIB et hypothèses

Dynamique de population : multi-cohortes incidentes successives de patients qui intègrent le modèle par intervalle trimestrielle et qui sont suivies tout au long de leur prise en charge et jusqu'à leur décès. Les principales caractéristiques du modèle sont les suivantes :

- les cohortes incidentes se répartissent de manière linéaire au cours de chaque trimestre ;
- le nombre de patients traités par chacune des stratégies est défini par les parts de marché préalablement estimées ;
- les données d'efficacité (durées de traitement, SSE, taux de progression; SG, EI) issus du modèle d'efficience permettent de définir le parcours des patients ;
- les coûts liés aux traitements sont appliqués dans les différents états.

Le modèle estime le coût total annuel et cumulé à 5 ans de chaque régime dans les deux scénarios. L'impact budgétaire illustre la différence de coût total entre les deux scénarios comparés. Le schéma du modèle est présenté dans le Complément D (Figure 26).

Le choix d'un modèle incident est recevable et justifié compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie et des données épidémiologiques disponibles.

Parts de marché et population rejointe

Parts de marché :

- Scénario sans pembrolizumab + CPAC :

	A1	A2	A3	A4	A5	Source de données
PAC	80%	75%	70%	65%	60%	Étude de marché Cerner Enviza Hypothèse d'une prise de parts de marché de CPAC progressive pour tenir compte de l'adaptation continue des pratiques.
CPAC	20%	25%	30%	35%	40%	

- Scénario avec pembrolizumab + CPAC :

	A1	A2	A3	A4	A5	Source de données
Pembro + CPAC	■	■	■	■	■	■. Entre le 14/04/22 et le 28/02/23, 2509 demandes d'accès au traitement,
CPAC	■	■	■	■	■	

Scénario sans pembrolizumab + CPAC : acceptable

Scénario avec pembrolizumab + CPAC : ■■■■■
■■■■■ en année 3 et ■■■■■ jusqu'à la fin de l'horizon temporel a été justifié par le changement de paradigme induit par l'extension d'indication du pembrolizumab en add-on de la chimiothérapie néoadjuvante dans un contexte où actuellement 25% des patients poursuivent le traitement néoadjuvant par un traitement adjuvant.

Le laboratoire ne discute pas d'un éventuel changement de pratique et si l'utilisation plus précoce de pembrolizumab dans le traitement du cancer du sein serait privilégiée à son indication au stade métastatique. En l'absence de cette discussion, de recommandation et/ou données cliniques concernant l'utilisation du pembrolizumab au stade précoce et son retraitement en 1ère ligne métastatique, les projections demeurent incertaines, et cela malgré les analyses en scénario réalisées sur la prise en charge au stade métastatique.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel							Analyse critique SEM	Réserve																																																																						
PAC						soit																																																																								
<p>L'incertitude sur l'estimation des parts de marché est testée par le biais de deux analyses de sensibilité en scénario, testant une pénétration moindre de pembrolizumab (sur tout l'horizon temporel) et une pénétration dès 2 ans.</p> <p>Population rejointe :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Produit</th> <th>A1</th> <th>A2</th> <th>A3</th> <th>A4</th> <th>A5</th> <th>Cumul</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Scénario sans pembrolizumab + CPAC</td> </tr> <tr> <td>PAC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CPAC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Scénario avec pembrolizumab + CPAC</td> </tr> <tr> <td>Pembro + CPAC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PAC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CPAC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Produit	A1	A2	A3	A4	A5	Cumul	Scénario sans pembrolizumab + CPAC							PAC							CPAC							TOTAL							Scénario avec pembrolizumab + CPAC							Pembro + CPAC							PAC							CPAC							TOTAL								
Produit	A1	A2	A3	A4	A5	Cumul																																																																								
Scénario sans pembrolizumab + CPAC																																																																														
PAC																																																																														
CPAC																																																																														
TOTAL																																																																														
Scénario avec pembrolizumab + CPAC																																																																														
Pembro + CPAC																																																																														
PAC																																																																														
CPAC																																																																														
TOTAL																																																																														
Données cliniques intégrées dans le modèle :																																																																														
<p>Les durées de traitement, l'incidence des EI, la SSE et les taux de décès et de progression aux stades loco-régional et métastatique sont issus du modèle d'efficience.</p> <p>Durée de traitement (moyenne) au stade précoce :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Durée moyenne*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bras pembrolizumab + chimiothérapie</td> <td>8,84 mois</td> </tr> <tr> <td>Bras chimiothérapie</td> <td>5,1 mois</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Durées de traitement issues des KM de l'essai KN-522 (hors délais de chirurgie)</p>								Durée moyenne*	Bras pembrolizumab + chimiothérapie	8,84 mois	Bras chimiothérapie	5,1 mois	<p>L'analyse d'impact budgétaire repose sur une modélisation similaire à celle de l'efficience. Dès lors, elle est associée aux mêmes limites et incertitudes, sur un horizon temporel moindre.</p> <p><i>Estimation de l'efficacité de PAC :</i> réserve importante</p> <p>La méthode de prise en compte des données de survie relatives au comparateur PAC n'est pas claire. Dans le modèle Excel, il semble qu'il lui soit appliqué la même SSE, SG et proportion de patients en RL/RM que CPAC, générant de l'incertitude autour de l'estimation des coûts de suivi, des lignes ultérieures et des soins palliatifs de PAC. Ce choix n'est pas justifié, dans la mesure où les traces</p>	<p>2 ré-serves importantes et 1 réserve mineure</p>																																																																
	Durée moyenne*																																																																													
Bras pembrolizumab + chimiothérapie	8,84 mois																																																																													
Bras chimiothérapie	5,1 mois																																																																													


Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Lignes ultérieures :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la répartition des traitements observée dans l'essai KN-522 et les données d'efficacité et les durées de traitement proviennent du bras chimiothérapie de l'essai KN-355 au stade métastatique – en cohérence avec l'ACU, l'administration du pembrolizumab est possible chez les patients rechutant au stade métastatique et dont le CPS ≥ 10. Le retraitement par pembrolizumab est envisagé en cas de récurrence survenant 2 ans après l'initiation du traitement initial. 	<p>du modèle semi-Markovien développée pour l'analyse d'efficacité sont disponibles pour tous les comparateurs et auraient dû être mobilisées dans l'analyse d'impact budgétaire.</p> <p>Ce manque de transparence est très discutable d'autant plus que l'analyse d'impact budgétaire est déjà entachée de plusieurs limites. Néanmoins, dans la mesure où l'efficacité de PAC est a priori plus basse que celle de CPAC, cette approche ne devrait pas conduire à sous-estimer l'impact budgétaire présenté.</p>	<p>Importante</p>
<p>Coûts pris en compte</p> <p>La méthodologie et les postes de coûts pris en compte dans l'AIB sont identiques à celles de l'analyse de l'efficacité avec mise à jour pour tenir compte de la perspective AMO.</p> <p>Tout comme l'ACU, l'intensité de dose relative observée dans l'essai KN-522 est pris en compte. La non prise en compte de l'intensité de dose relative implique une augmentation de l'impact budgétaire de 8,4%, soit ████████ € cumulé sur 5 ans.</p>	<p>Les estimations de coûts introduites dans l'AIB s'appuient sur les résultats d'analyse d'efficacité de l'industriel. Cette analyse manque de robustesse compte tenu de la méthodologie inadaptée pour la modélisation des effets traitements relatifs (application de HR à risques constants alors que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée dans KN-522). Dans ces circonstances la méthode des polynômes fractionnés (PF) semble être l'approche à privilégier. Alors que l'industriel a bien présenté une analyse de sensibilité en scénario mobilisant la méthode des PF dans l'analyse d'efficacité, il est regrettable que cette analyse n'ait pas été réalisée dans l'évaluation de l'impact budgétaire de pembrolizumab. En son absence, l'impact de l'utilisation des PF sur les résultats de l'AIB demeure inconnu.</p> <p>La HAS a réalisé plusieurs simulations pour tenter d'apprécier le sens de la variation de l'IB à 5 ans. En considérant les résultats de coûts et d'années de vie gagnées issus du modèle d'efficacité sur un horizon temporel de 5 ans, l'impact budgétaire présenté dans l'analyse de référence est probablement surestimé par rapport à celui qu'il aurait été en utilisant les PF pour l'estimation de l'efficacité relative des traitements sur la SSE. Néanmoins l'incertitude entourant l'évolution conjointe des coûts et de l'efficacité au cours du temps, et leur lien avec la dynamique de l'impact budgétaire (entrées et sorties des patients chaque trimestre) ne permettent pas de prédire avec certitude le sens et l'ampleur de cette variation.</p> <p>En l'absence d'analyses de sensibilité en scénario permettant d'explorer l'impact sur l'estimation de l'IB résultant de l'application d'un HR à risques constants dans l'analyse de référence, les estimations de coûts proposées par l'industriel dans le calcul de l'AIB sont incertaines et doivent être lu avec prudence.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Enfin, le coût du test PD-L1 n'est pas pris en compte en analyse de référence alors que l'utilisation du pembrolizumab au stade métastatique est considérée. Ceci est critiquable, néanmoins l'impact de cet oubli sur les résultats de l'IB est marginal (différentiel de – 10 000 euros sur l'impact budgétaire à 5 ans)	

Analyses de sensibilité

<p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : taille de la population cible, les coûts, les durées de traitement. – Choix des bornes : bornes arbitraires de +/- 10% ou IC95%. <p>Analyses de sensibilité en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Baisse du prix d'acquisition de pembrolizumab (prix PPTTC) : -25%, -40% et -50%. – Autres analyses (liste complète dans le Complément D) : <ul style="list-style-type: none"> • Parts de marché de pembrolizumab alternatives ; • Efficacité au stade métastatique issue de KN-522 ; • Prise en charge au stage métastatique différente ; • Prise en compte d'une intensité de dose de 100%. 	<p>L'exploration de l'incertitude est partielle du fait de l'absence d'intégration des paramètres d'efficacité dans l'ASD ou de présentation d'analyse de sensibilité en scénario adoptant une méthode différente pour l'estimation de l'efficacité (modèles à polynômes fractionnaires pour la MAR sur la SSE).</p> <p>L'industriel a justifié l'absence d'intégration des paramètres cliniques du fait de leur impact estimé limité dans les analyses de sensibilité. Cet argument n'est pas recevable.</p>	<p>Importante</p>
--	---	-------------------

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire								Analyse de l'incertitude																							
Population rejointe								Analyse de sensibilité déterministe																							
Populations d'intérêt	Produit	A1	A2	A3	A4	A5	Cumul	<p>Toutes choses égales par ailleurs, la variation des différents postes de coûts n'impacte pas les résultats de l'analyse (variations comprises entre -1,08% et +1,24%). Les résultats de l'analyse de l'incertitude déterministe sont présentés dans le complément D (Tableau 75).</p> <p>Diagramme de Tornado</p> 																							
Population cible																															
Scénario sans pembrolizumab																															
Population rejointe	PAC	■	■	■	■	■	■																								
	CPAC	■	■	■	■	■	■																								
	TOTAL	■	■	■	■	■	■																								
Scénario avec pembrolizumab																															
Population rejointe	Pembro + CPAC	■	■	■	■	■	■																								
	PAC	■	■	■	■	■	■																								
	CPAC	■	■	■	■	■	■																								
	TOTAL	■	■	■	■	■	■																								
Impact budgétaire par poste de coût																															
Années	A1	A2	A3	A4	A5	Cumul																									
IB lié aux coûts d'acquisition	■	■	■	■	■	■																									
IB lié aux coûts d'administration	■	■	■	■	■	■																									
IB lié aux coûts des Els	12 364 067	12 725 460	13 265 296	12 710 285	12 145 502	63 210 610																									
								<p>Les analyses de sensibilité sur les variations de prix de pembrolizumab sont présentées dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PPTTC</th> <th>Impact budgétaire</th> <th>Variation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Analyse de référence</td> <td>2 647,04 €</td> <td>■</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Diminution de 25%</td> <td>1 985,28 €</td> <td>■</td> <td>-23,7%</td> </tr> <tr> <td>Diminution de 40%</td> <td>1 588,22 €</td> <td>■</td> <td>-37,9%</td> </tr> <tr> <td>Diminution de 50%</td> <td>1 323,52 €</td> <td>■</td> <td>-47,4%</td> </tr> </tbody> </table>					PPTTC	Impact budgétaire	Variation	Analyse de référence	2 647,04 €	■	-	Diminution de 25%	1 985,28 €	■	-23,7%	Diminution de 40%	1 588,22 €	■	-37,9%	Diminution de 50%	1 323,52 €	■	-47,4%
	PPTTC	Impact budgétaire	Variation																												
Analyse de référence	2 647,04 €	■	-																												
Diminution de 25%	1 985,28 €	■	-23,7%																												
Diminution de 40%	1 588,22 €	■	-37,9%																												
Diminution de 50%	1 323,52 €	■	-47,4%																												

IB lié aux coûts de prise en charge de la maladie	-73 461	-2 120 326	-7 109 658	-9 730 669	-10 760 615	-29 794 729
IB lié aux coûts des traitements post-progression	-815 794	-3 232 078	-5 231 020	-6 883 287	-8 038 551	-24 200 731
IB lié aux coûts de fin de vie	82 432	261 886	143 220	-148 072	-408 312	-68 846
IB TOTAL						

Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur la population cible, les parts de marché et l'intensité de dose relative. L'intégralité des analyses sont présentées dans le complément D (Tableau 76).

Paramètre étudié	Scénario	Impact budgétaire cumulé sur l'horizon temporel (€)	Variation
Population cible	Bornes haute/basse		-10% / +10%
Intensité de dose relative	Prise en compte de 100% de la dose		+8,4%
Parts de marché	de parts de marché de l'année 1 à l'année 5		-9,7%

4. Complément C de l'étude d'efficacité

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6 : Représentativité de la population simulée

	Étude KEYNOTE-522		Étude Cerner
	Population (N=1 174)	ITT	Population française (N = 533)
Caractéristiques démographiques			
Âge, en années			
Moyenne (écart-type)	49,1 (11,8)	51,4 (11,7)	53,7
Médiane (IQR)	49,0 (22-80)	49,0 (28-74)	(min : 24 –max : 82)
Poids, Kg			
Moyenne (écart-type)	69,67 (16,28)	67,68 (13,97)	-
Surface corporelle			
Moyenne (écart-type)	1,76 (0,21)	1,74 (0,19)	-
Origine, %			
	64% de caucasiens	-	-
Statut ménopausique, %			
Pré-ménopause	56,1	56,1	-
Post-ménopause	43,8	43,0	-
Caractéristiques cliniques			
Score de performance ECOG, %			
0	86,8	86,0	57,0
1	13,2	14,0	38,0
2 ou +			5,0
Stade, %			
Stade I	0,1	-	-
Stade II	75,0	77,2	
Stade III	24,9	22,8	
Tumeur primaire, %			
T1	6,6	4,4	-
T2	67,6	67,5	
T3	18,6	24,6	
T4	7,2	3,5	

	Étude KEYNOTE-522		Étude Cerner
	Population (N=1 174)	ITT	Population française (N = 533)
Envahissement ganglionnaire, %			
N0	48,6		51,8
N1	40,5		43,9
N2	10,8		4,4
N3	0,2		-

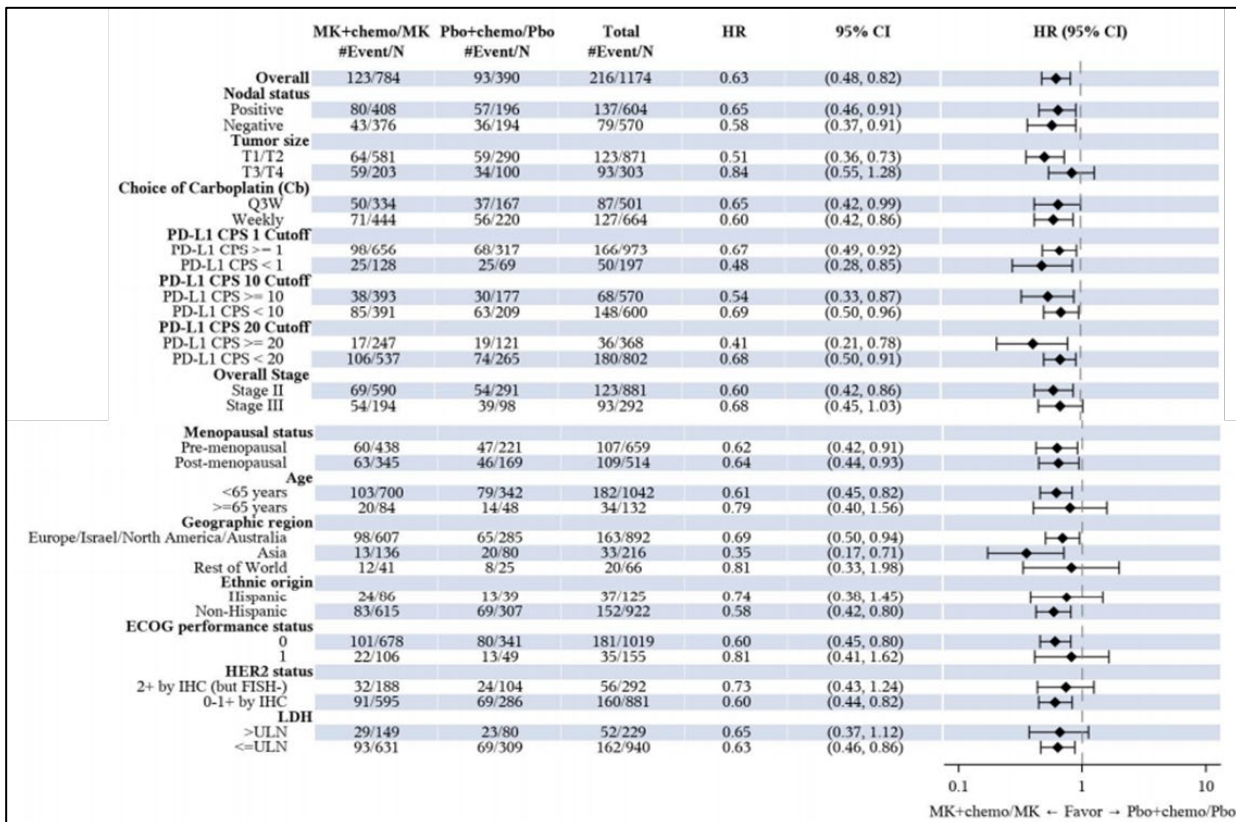
Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques patients de l'essai clinique avec celles de l'accès précoce

	Étude KEYNOTE-522 (N=1174)	Accès Précoce (N=1111)
Femme, n (%)	1 173 (99,9)	1 111 (100)
Age		
Médian (min-max)	49,0 (22 - 80)	51,0 (42,0–61,0)
< 65 ans, n (%)	1 042 (88,8)	-
≥ 65 ans, n (%)	132 (11,2)	-
Statut ECOG, n (%)		
0	1,019 (86,8)	956 (86,0)
1	155 (13,2)	151 (13,6)
2		3 (0,3)
3		1 (0,1)
Statut de la ménopause, n (%)		
Pré-ménopause	659 (56,1)	494 (44,5)
Post-ménopause	514 (43,8)	560 (50,4)
Données manquantes*	1 (0,1)	57 (5,1)
Stade, n (%)		
I	1 (0,1)	
II	881 (75,0)	673 (60,6)
III	292 (24,9)	438 (39,4)

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

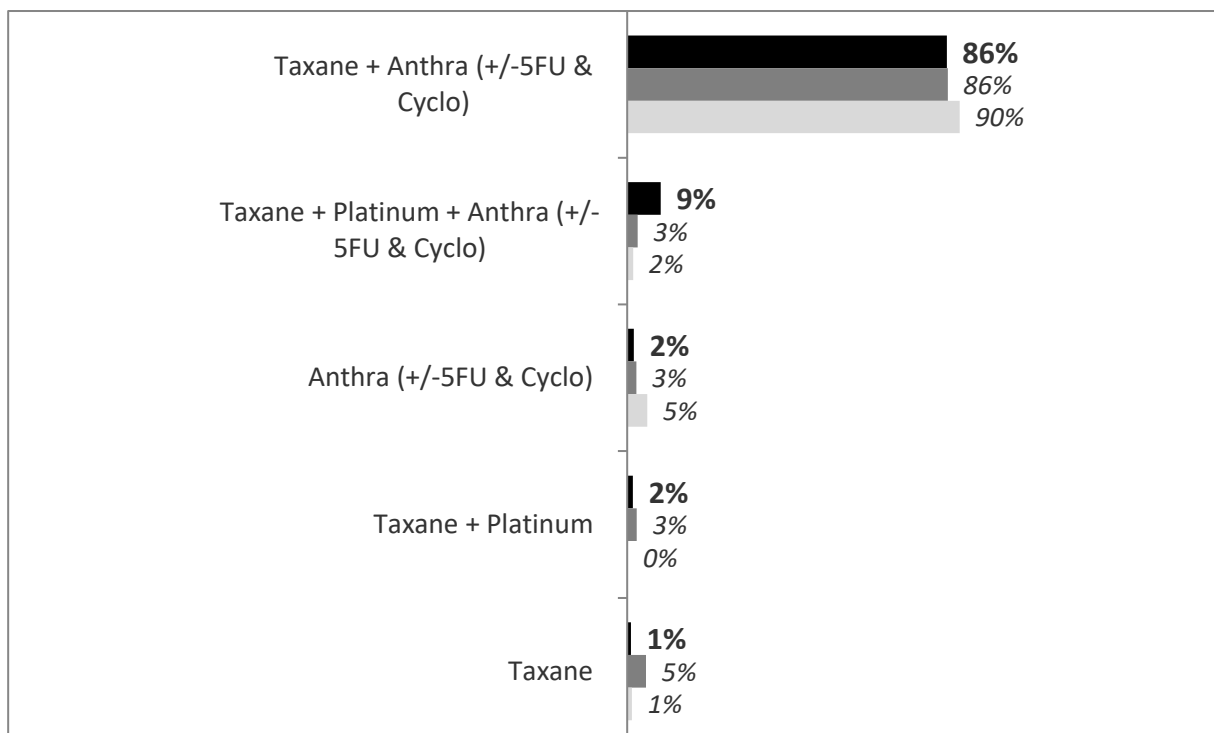
Figure 1 : Analyses en sous-groupes de la SSE (Analyse en ITT - Date de gel de la base : 23/03/2021) – Étude KEYNOTE-522



Source : Figure 11-2 du rapport de l'AI 4 de l'étude KEYNOTE-522. – Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.1.2. Interventions comparées

Figure 2 : Répartition des traitements néo-adjuvant (étude Cerner Enviza) N=253 patients



Q4 2021
 Q4 2020
 Q4 2019

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

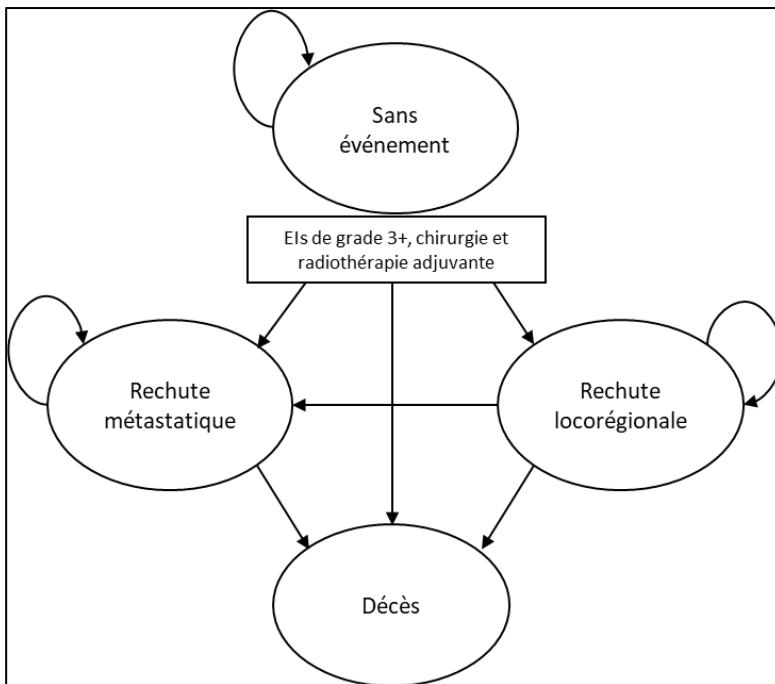
Tableau 8 : Traitements du groupe Taxane + Anthra +/5FU & Cyclo

Traitement	N	% (au sein du groupe Taxane + Anthra +/5FU & Cyclo)	% (au sein de l'ensemble des traitements néo-adjuvant, N=253)
Cyclo+Epirubicine+Pacli	105	48,17%	42%
Cyclo+Doxorubicine+Pacli	90	41,28%	36%
Cyclo+Epirubicine+Docetaxel	17	7,80%	7%
Cyclo+5FU+Epirubicine+Pacli	3	1,38%	1%
Epirubicine+Docetaxel	3	1,38%	1%
Total groupe Taxane + Anthra +/5FU & Cyclo	218	100%	86%¹

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.1.3. Structure du modèle

Figure 3 - Structure du modèle

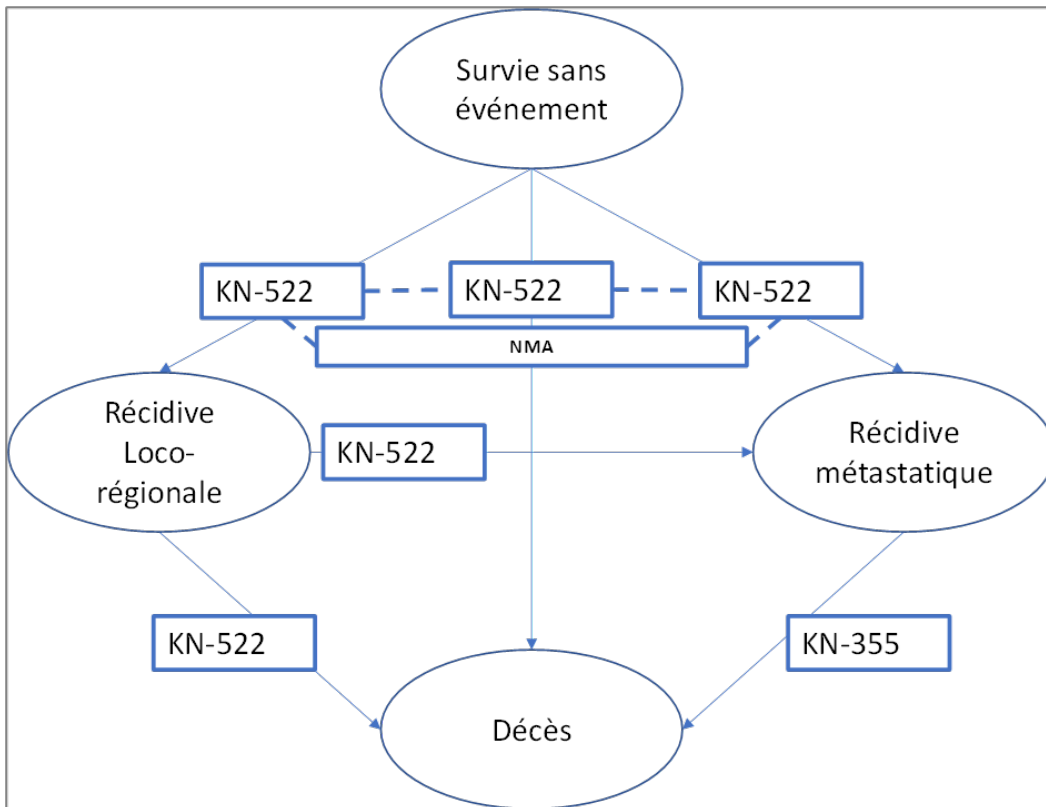


Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

¹ Calcul de la proportion de Taxane + Anthra +/5FU & Cyclo, parmi l'ensemble des traitements néo-adjuvants : $218/253 = 0,86$

4.2. Estimation des probabilités de transition

Figure 4: Intégration des données cliniques dans le modèle



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.1. Survie Sans Évènement

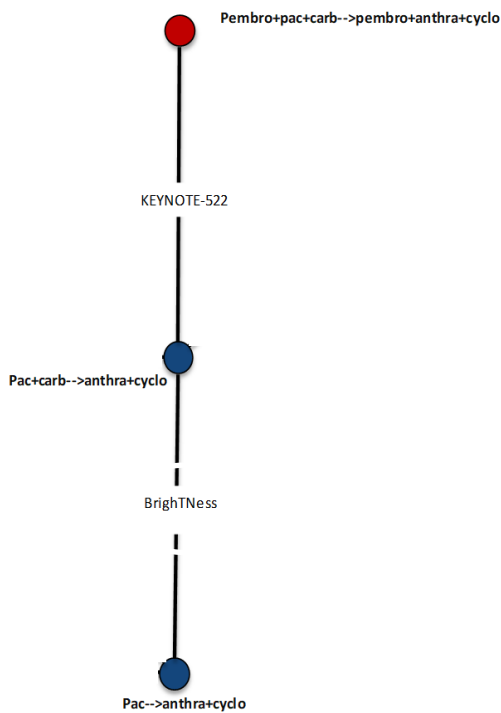
4.2.1.1. Source de données

Les sources retenues pour intégrer la survie sans événement dans le modèle sont :

- L'essai KEYNOTE-522, étude clinique de phase III du présent dossier comparant pembrolizumab + chimiothérapie poursuivis en monothérapie après la chirurgie versus chimiothérapie au stade précoce.
- Dans le cadre des données de survie sans événement, la prise en compte d'un comparateur a nécessité de mener une méta-analyse en réseau (MAR).

4.2.1.2. Méthodes d'estimation de l'efficacité

Figure 5. Réseau connecté de la MAR sur le critère SSE



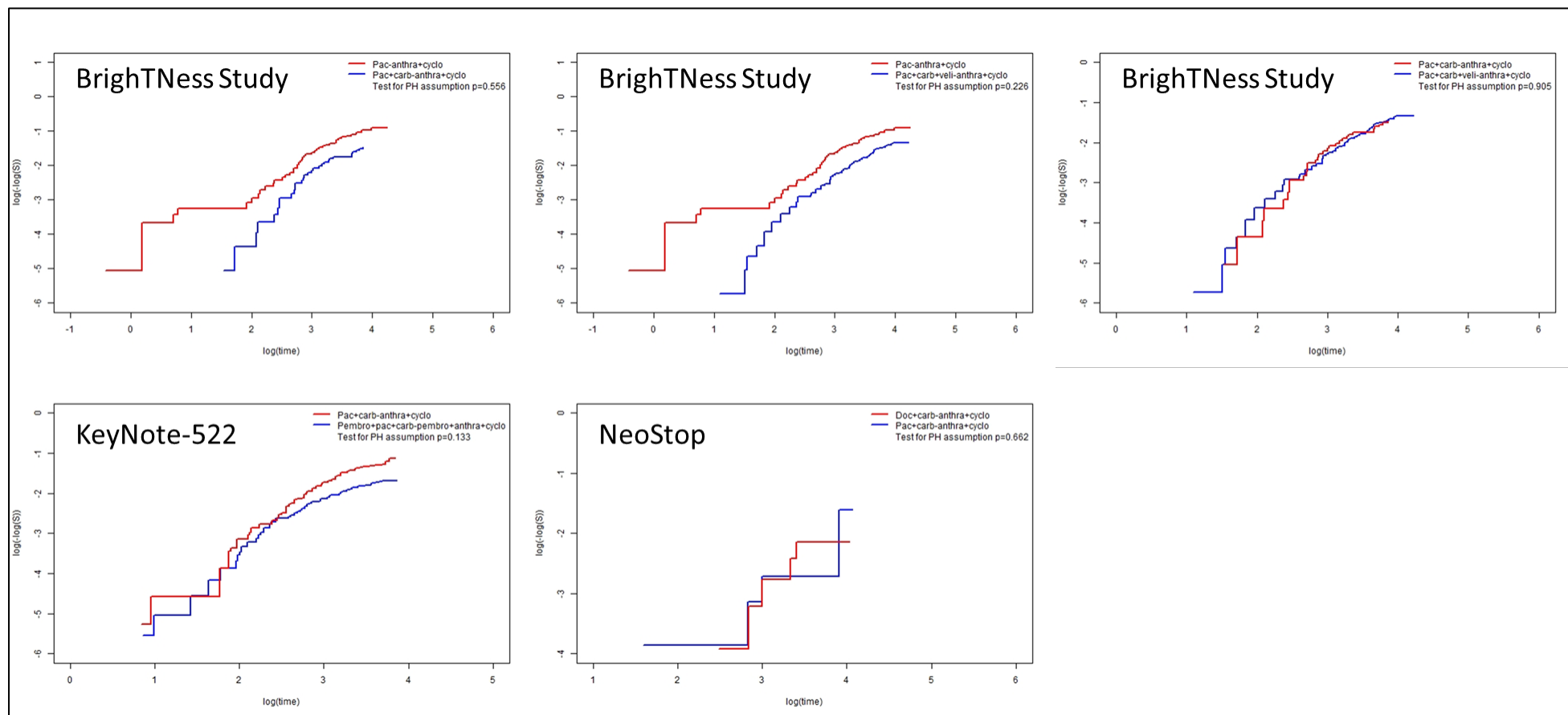
Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 9 : Caractéristiques des essais inclus dans le réseau de la MAR

Trial ID	Study design	Region	All TNBC	Age	Performance score	Disease/tumor stage	Primary endpoint
KEYNOTE-522	RCT, phase III, quadruple-blind (participant, care provider, investigator, outcomes, assessor), multicenter	Australia, Brazil, Canada, Colombia, France, Germany, Ireland, Israel, Italy, Japan, Republic of Korea, Poland, Portugal, Russian Federation, Singapore, Spain, Sweden, Taiwan, Turkey, United Kingdom, US	Yes	≥18 years	ECOG 0-1	Stage II-III	pCR
BrighTNess	RCT, phase 3, open-label, multicenter	United States, Australia, Belgium, Canada, Czechia, France, Germany, Hungary, Italy, Korea, Netherlands, Russian Federation, Spain, Taiwan, United Kingdom	Yes	≥18 years	ECOG 0-1	Clinical stage T2-3 N0-2 or T1 N1-2	pCR

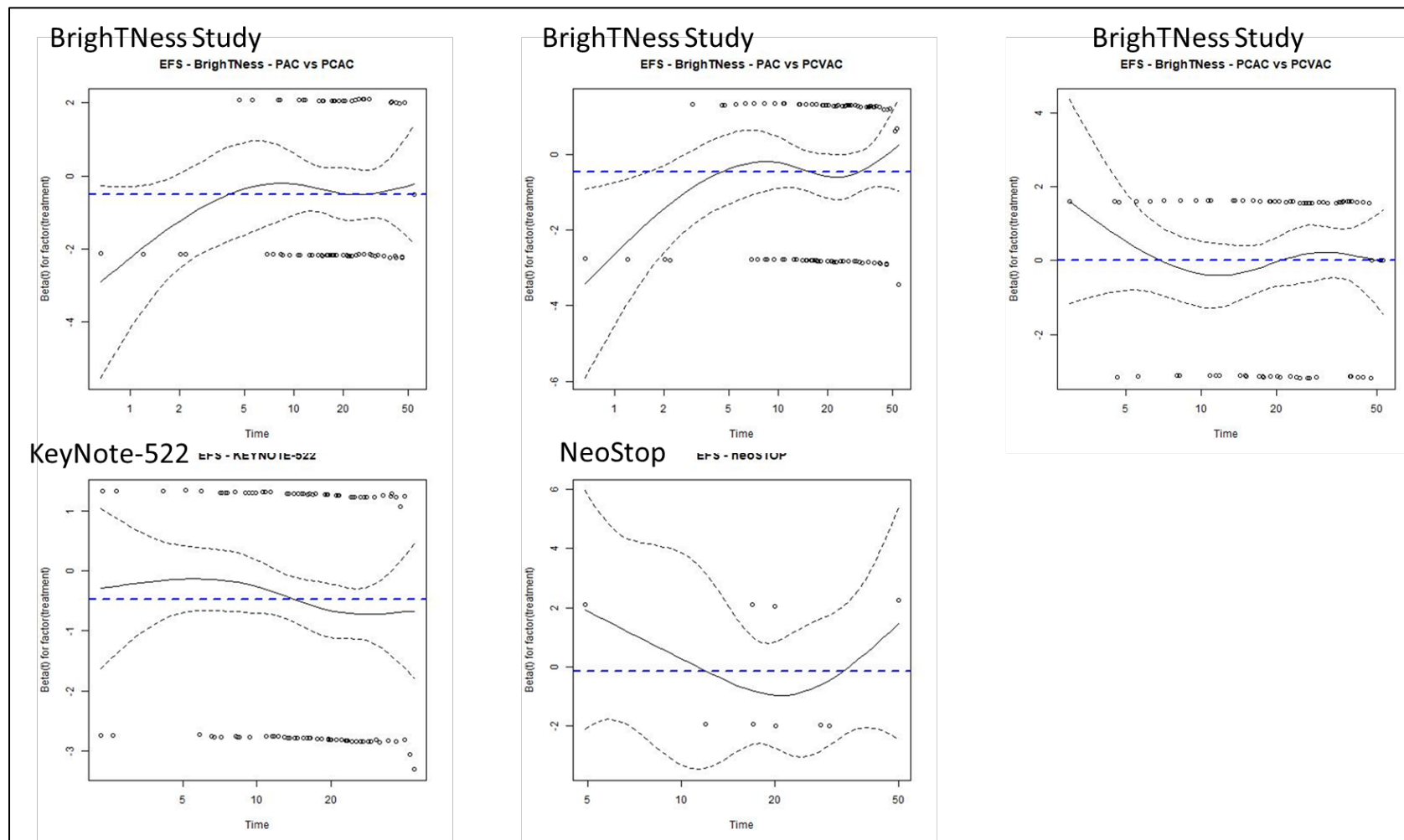
Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Figure 6 : Graphes des Log(log(-S(t)))



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Figure 7 : Graphes des résidus de Schoenfeld



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 10 : Critère d'ajustement des différents modèles à polynômes fractionnaires pour la MAR sur la SSE

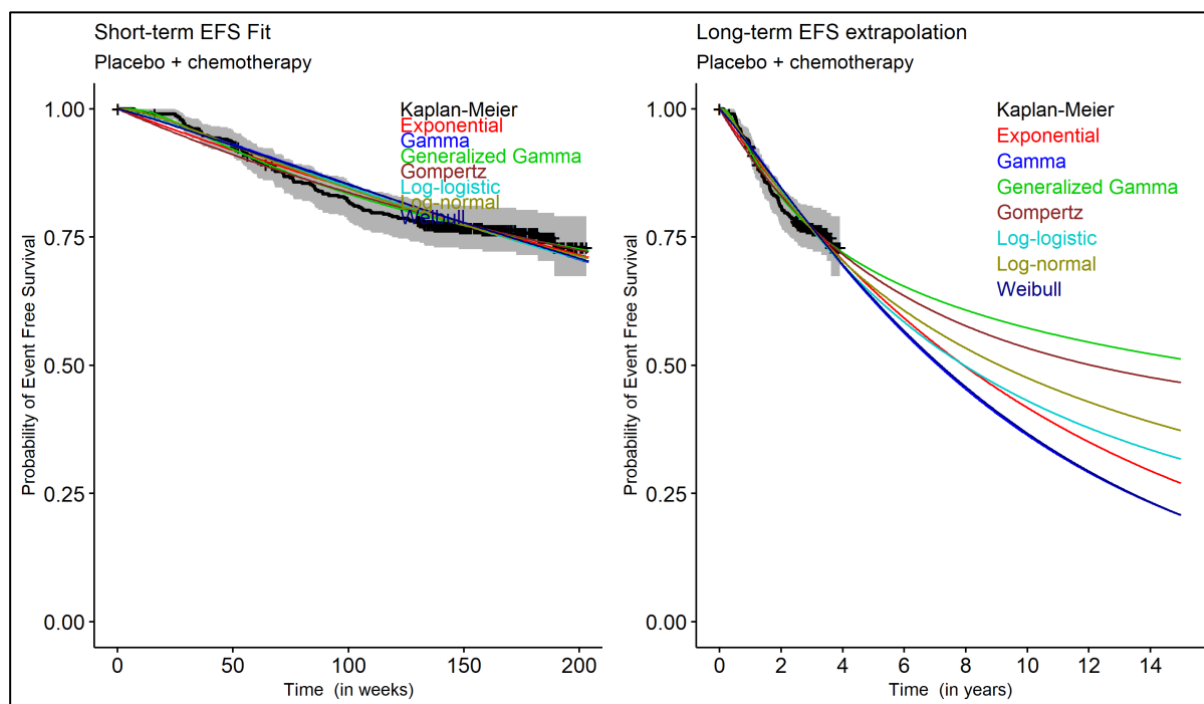
Model	Dbar	pD	DIC	Zerods
Constant HR with p1=0, p2=0.5	990.65	16.85	1007.50	Constant HR
Second-order FP with p1=0, p2=0.5	989.32	21.39	1010.71	Scale + first shape
Second-order FP with p1=0, p2=0.5	991.85	21.47	1013.32	Scale + second shape
Second-order FP with p1=0, p2=0	992.90	22.34	1015.24	Scale + first shape
Constant HR with p1=0, p2=0	995.07	20.75	1015.82	Constant HR
Constant HR with p1=1, p2=0	999.96	17.16	1017.12	Constant HR
Second-order FP with p1=0, p2=0	995.83	23.52	1019.35	Scale + second shape
Constant HR with p1=0, p2=1	1001.23	18.33	1019.56	Constant HR
Second-order FP with p1=0, p2=1	997.87	22.70	1020.57	Scale + second shape
Second-order FP with p1=0, p2=1	1000.64	20.71	1021.35	Scale + first shape
Second-order FP with p1=1, p2=0	1003.09	20.97	1024.06	Scale + second shape
Constant HR with p1=1, p2=-0.5	1007.43	18.27	1025.70	Constant HR
Second-order FP with p1=1, p2=-0.5	1005.64	21.39	1027.03	Scale + first shape
Constant HR with p1=1, p2=-1	1014.33	14.71	1029.04	Constant HR
Second-order FP with p1=0, p2=-1	1016.21	18.29	1034.50	Scale + second shape
Second-order FP with p1=1, p2=-1	1012.49	22.66	1035.15	Scale + second shape
Constant HR with p1=0, p2=-0.5	1020.83	14.47	1035.30	Constant HR
Second-order FP with p1=0, p2=-0.5	1018.09	17.98	1036.07	Scale + second shape
Second-order FP with p1=0, p2=-1	1021.70	14.62	1036.32	Constant HR
Second-order FP with p1=1, p2=0	1009.09	29.53	1038.62	Scale + first shape

Second-order FP with p1=0, p2=-0.5	1022.06	19.87	1041.93	Scale + first shape
Constant HR with p1=1, p2=0.5	1023.89	18.21	1042.10	Constant HR
Second-order FP with p1=0, p2=-1	1021.70	20.42	1042.12	Scale + first shape
Second-order FP with p1=1, p2=0.5	1020.64	22.90	1043.54	Scale + second shape
Second-order FP with p1=, p2=-1	1025.98	20.39	1046.37	Scale + first shape
Second-order FP with p1=1, p2=-0.5	1021.06	29.53	1050.59	Scale + second shape
Second-order FP with p1=1, p2=0.5	1040.30	31.65	1071.95	Scale + first shape
Gompertz (first-order FP with p=1)	1082.96	13.59	1096.55	Constant HR
Gompertz (first-order FP with p=1)	1081.28	16.63	1097.91	Scale + first shape
Weibull (first-order FP with p=0)	1107.90	13.16	1121.06	Constant HR
Weibull (first-order FP with p=0)	1108.49	17.48	1125.97	Scale + first shape
Second-order FP with p1=1, p2=1	1443.91	23.57	1467.48	Scale + first shape
Second-order FP with p1=1, p2=1	1536.76	36.24	15730	Scale + second shape
Constant HR with p1=1, p2=1	1532.74	62.88	1595.62	Constant HR

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/23

4.2.1.3. Méthode d'extrapolation de la SSE

Figure 8 : Courbes de survie sans événement du bras CPAC extrapolées



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 11 : Qualité d'ajustement pour la survie sans événement pour le bras CPAC

Fonction paramétrique	Bras CPAC	
	AIC	BIC
Exponentielle	1377.112	1381.078
Weibull	1377.997	1385.929
Log-normale	1367.910	1375.842
Log-logistique	1374.806	1382.738
Gompertz	1378.184	1386.116
Gamma	1377.316	1385.248
Gamma Généralisée	1364.747	1376.646

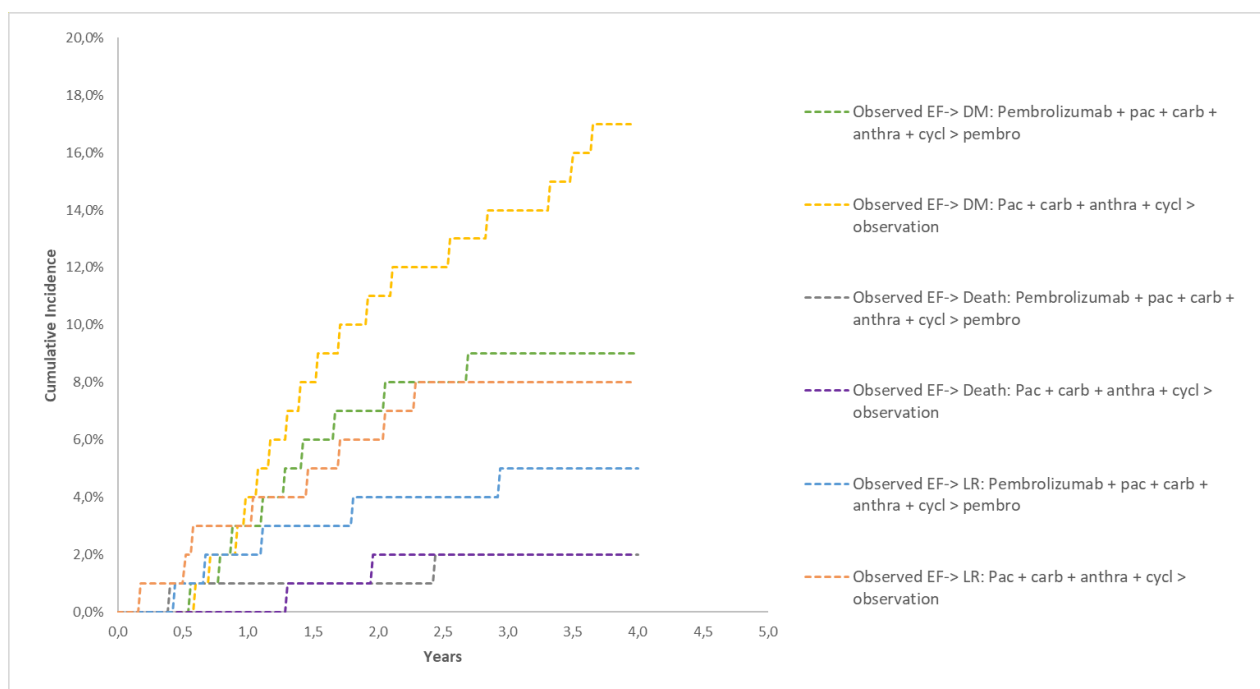
Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 12 : Comparaison des survies sans événement

Survie sans événement à :	KEYNOTE-522		BrightNness
	Gamma généralisée	Log-normale	
1 an	91,7%	92,5%	≈ 96%
2 ans	82,9%	83,9%	≈ 88%
3 ans	76,7%	76,6%	≈ 83%
4 ans	72,1%	70,5	78,2%
5 ans	68,4%	65,3%	< 78%

4.2.1.4. Probabilités de transition vers les événements de sortie de l'état SSE

Figure 9 : Incidence cumulée dans les états de sortie de la SSE – KN-522



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 13 : Événements de sortie de l'état SSE – BrightNess

	PAC			CPAC		
N	160	% absolu	répartition	158	% absolu	répartition
Evénements de sortie de la SSE						
Récurrence à distance	12	7,5%	36,4%	14	8,9%	28,0%
Récurrence locale	10	6,3%	30,3%	10	6,3%	20,0%
Récurrence ipsilatérale	4	2,5%	12,1%	5	3,2%	10,0%
Récurrence régionale	3	1,9%	9,1%	11	7,0%	22,0%
cancer contra latéral	1	0,6%	3,0%	4	2,5%	8,0%
Décès	3	1,9%	9,1%	6	3,8%	12,0%
Répartition relative des événements sans prise en compte des autres cancers						
	PAC			CPAC		
N	160	% absolu	répartition	158	% absolu	répartition
Evénements de sortie de la SSE						
Récurrence à distance	12	7,5%	42,9%	14	8,9%	34,1%

Récurrence loco-régionale	13	8,1%	46,4%	21	13,3%	51,2%
Décès	3	1,9%	10,7%	6	3,8%	14,6%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.1.5. Hypothèses de rémission

Hypothèse de rémission basée sur les sources présentées dans les études suivantes :

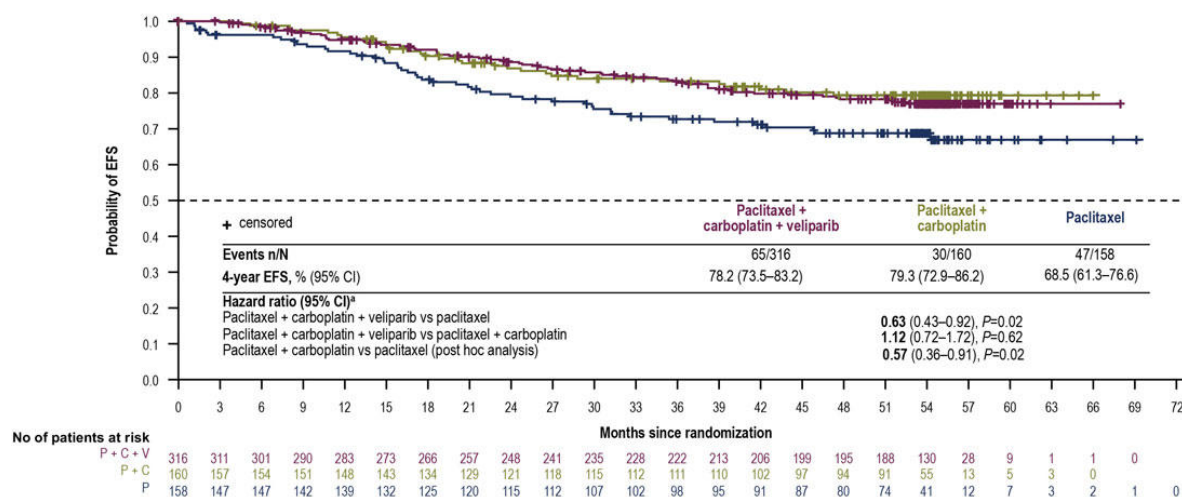
Essai BrighTNess

L'essai BrighTNess est un essai de phase III chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade II–III, comprenant deux volets. Dans le premier volet, les patientes ont été affectées de manière aléatoire, en double aveugle et contrôlée par placebo, à un traitement par paclitaxel + carboplatine + véliparib, un traitement par paclitaxel + carboplatine ou un traitement par paclitaxel seul. Dans le deuxième volet, toutes les patientes ont reçu un traitement par doxorubicine et cyclophosphamide.

Le critère d'évaluation principal était la réponse histologique complète (pCR).

Un début de plateau se forme sur la SSE à partir de 54 mois, soit 4,5 années de suivi pour les patientes atteintes d'un cancer triple négatif, et ce quel que soit le traitement reçu. Dans l'étude BrighTNess, nous observons la formation d'un « plateau », qui s'établit autour d'un taux de survie sans événement compris entre 65% et 85%.

Figure 10 : Survie sans événement dans l'essai BrighTNess



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

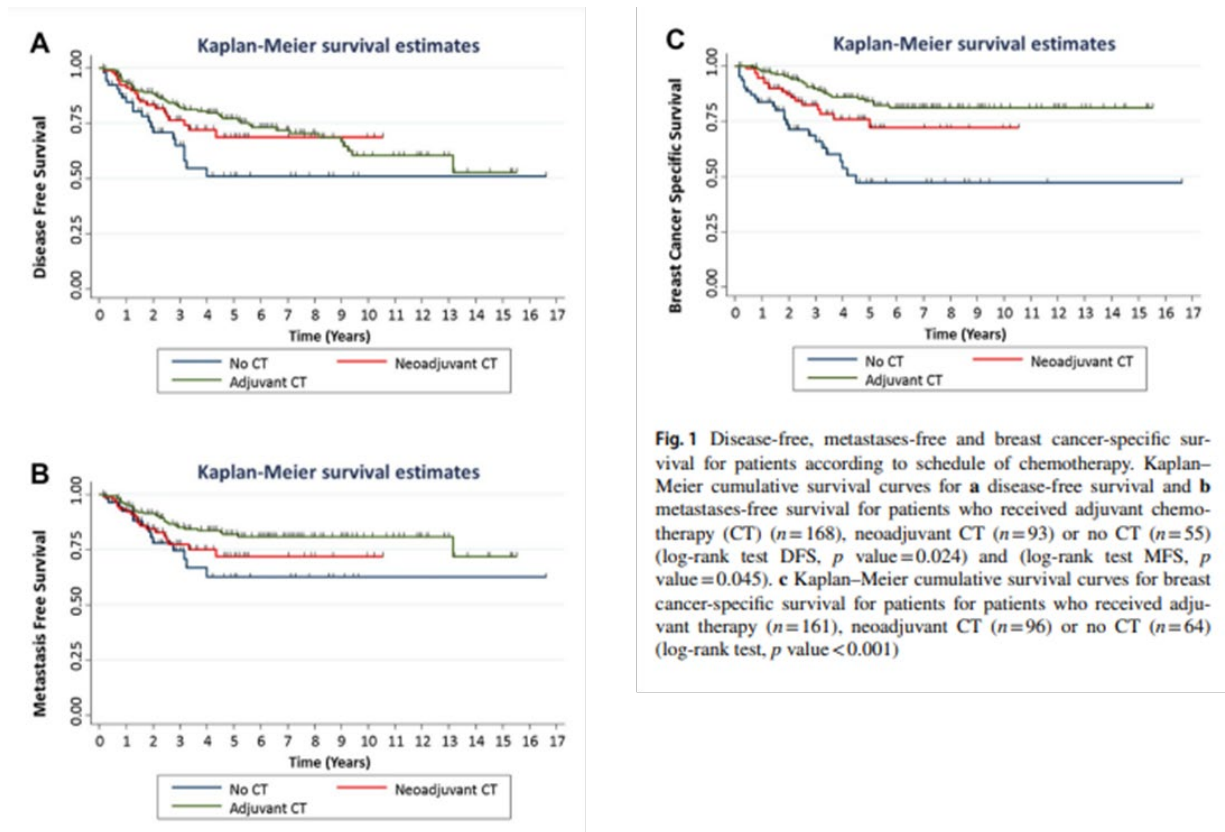
Walsh et al. Breast Cancer Research and Treatment 2019

L'article de Walsh et al. est une étude rétrospective qui comprenait 333 patientes atteintes d'un CSTN, avec une durée médiane de suivi de 43 mois. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée à 51% (n = 168) des patientes et 29% (n = 97) ont reçu une anthracycline-taxane en phase néo-adjuvante, le carboplatine étant administré à 9% (n = 31) des patientes.

L'objectif de cette étude était d'examiner le taux de réponse histologique complète (pCR), le résultat chez les personnes traitées avec carboplatine, et d'examiner les facteurs prédictifs de la réponse au traitement.

Dans l'étude de Walsh et al., pour la population recevant un traitement néoadjuvant, on observe de même que pour les autres études ci-avant la formation de « plateaux » après 4 à 6 ans de suivi sur les trois critères de survie.

Figure 11 : Survies à long terme. Walsh et al. Breast Cancer Research and Treatment 2019



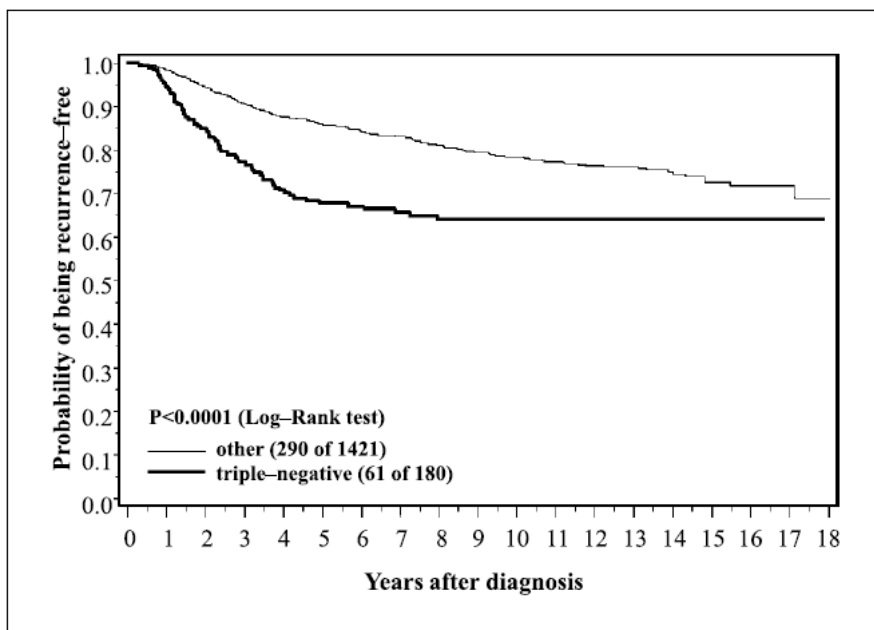
Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Dent et al. 2007

L'article de Dent et al. étudie une cohorte de 1 601 patientes atteintes d'un cancer du sein, diagnostiquées entre janvier 1987 et décembre 1997 au Women's College Hospital de Toronto. La significativité du pronostic du cancer du sein triple négatif a été explorée.

Cette étude montre une inflexion des événements vers la 5ème année chez les patientes triple négatif, contrairement aux autres patientes où des événements sont observés tout au long des 18 années de suivi. A partir de 6 à 7 ans, un plateau s'établit clairement autour d'un taux de survie sans événement à 65%, étayant l'hypothèse d'une rémission après 5 ans.

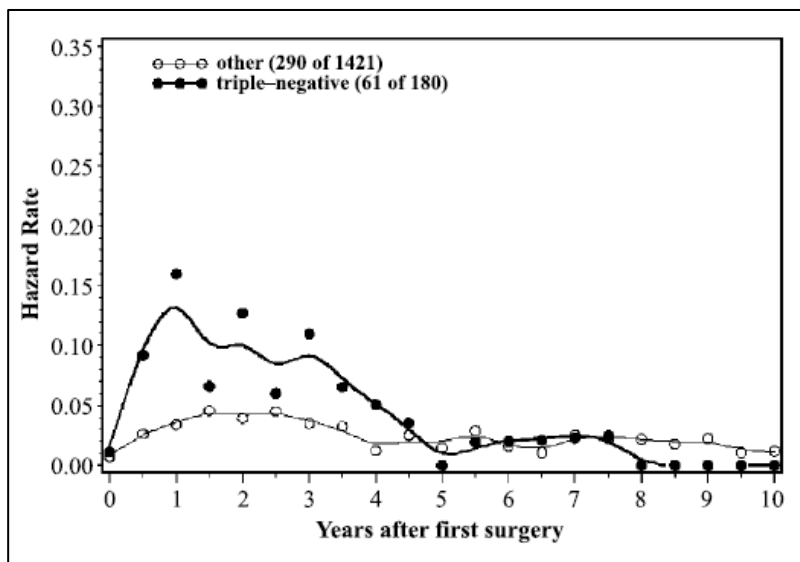
Figure 12 : Survie sans événement à long terme à la suite d'un cancer du sein précoce triple négatif – Dent et al 2007 (N=180)



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

La figure suivante présente le risque de récurrence post-chirurgie issu de l'article de Dent. Chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif, le risque de récurrence était très faible à partir de 5 ans et aucune récurrence n'a été observée dès la 8ème année. En effet, selon la publication Dent et al., les femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, étant en survie sans maladie à 8 ans, ne décéderont pas d'un cancer du sein.

Figure 13 : Risque de récurrence - Dent et al. 2007



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.2. Survie dans l'état récurrence locorégionale

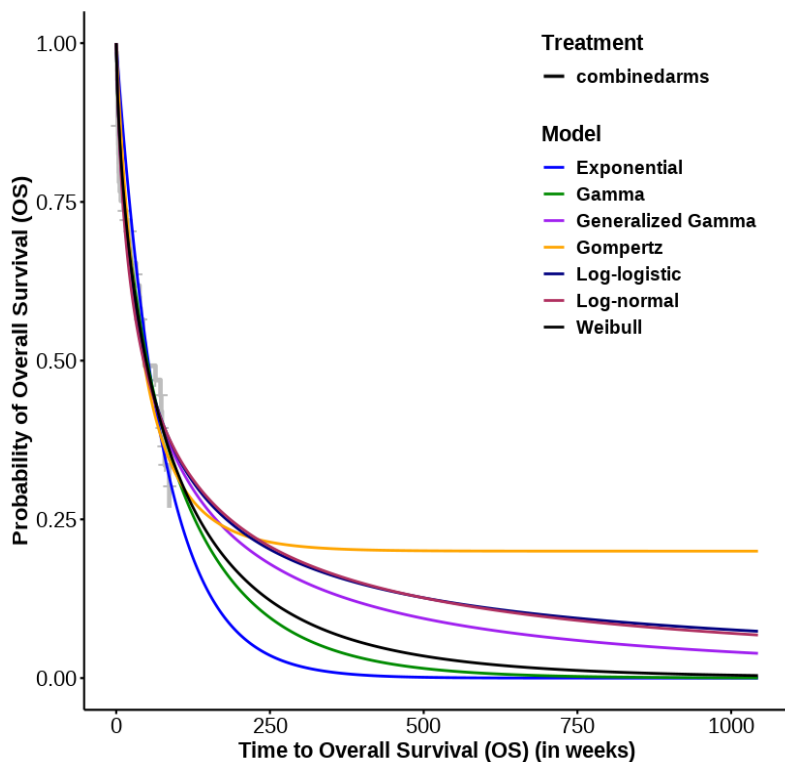
4.2.2.1. Source de données dans l'état RL

À l'état de récurrence loco-régionale, les données de l'essai KEYNOTE-522 sont directement utilisées par le biais de la survie post-récidives loco-régionales des patients de cet état pour définir une

probabilité de transition de l'état « récurrence loco-régionale » vers les états « récurrence métastatique à distance » et « décès ».

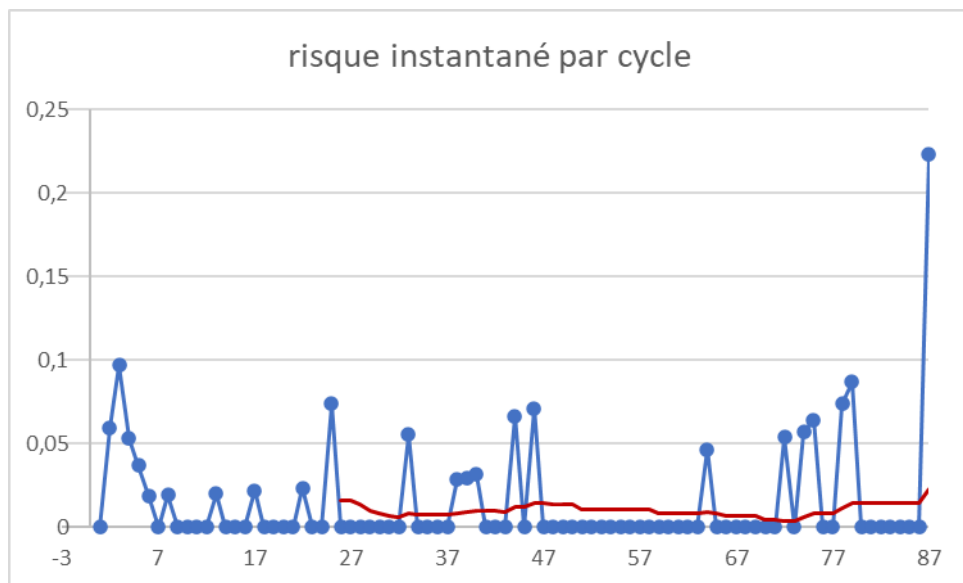
4.2.2.2. Transition de la rechute loco-régionale vers la rechute métastatique et le décès

Figure 14 : Courbes de survie post-récidive locorégionale de pembrolizumab + chimiothérapie et la chimiothérapie seule extrapolées



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Figure 15 : Risque instantané (par cycle) de transition depuis le stade RL vers les stades RM/DC



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 14 : Événements parmi les sorties depuis l'état RL

	% RM	% DC
Tous bras de traitement (n=40)	90%	10%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.3. Survie dans l'état métastatique

4.2.3.1. Sources de données dans l'état RM

Tableau 15 : Description de l'étude clinique KN-355

Référence	<p>Etude KEYNOTE-355</p> <p>A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy versus Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer</p>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02819518
Principaux critères d'inclusion	<p>Âge ≥ 18 ans ;</p> <p>Cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ne pouvant être traité avec une intention curative OU métastatique et qui n'a pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ;</p> <p>Confirmation centralisée de CSTN ;</p> <p>Avoir terminé, le cas échéant, les traitements à visée curative indiqués pour un cancer du sein triple négatif de stade I à III. Un délai ≥ 6 mois devait avoir été observé entre la fin du dernier traitement et la 1ère rechute locale ou à distance ;</p> <p>Avoir été traité par une anthracycline en cas de traitement (néo)adjuvant systémique antérieur (sauf en cas de contre-indication ou si les anthracyclines n'étaient pas considérées comme la meilleure option de traitement par le médecin traitant) ;</p> <p>Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1, évaluée radiologiquement par l'investigateur ;</p> <p>Score de performance ECOG de 0 ou 1 ;</p> <p>Espérance de vie ≥ 12 semaines à partir de la randomisation.</p>
Schéma de l'étude	<p>Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique sélectionnées étaient randomisées pour recevoir du pembrolizumab ou un placebo, tous deux en association à une chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine) au choix de l'investigateur.</p> <p>Figure 16 : Schéma de l'étude KEYNOTE-355</p> <p>Le schéma illustre le processus de l'étude. À l'étape de la randomisation (R), 2 patientes sont affectées à un bras de traitement et 1 à l'autre. Le bras supérieur (bleu) reçoit du pembrolizumab 200 mg IV Q3W associé à une chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine). Le bras inférieur (orange) reçoit un placebo IV Q3W associé à la même chimiothérapie. Les deux bras mènent à un suivi, avec un arrêt du traitement en cas de progression de la maladie.</p> <p>Figure 16 : Schéma de l'étude KEYNOTE-355</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes adultes atteintes d'un CSTN localement récurrent non résécable et ne pouvant être traité avec une intention curative OU métastatique et qui n'a pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique • Ayant terminé, le cas échéant, le dernier traitement à intention curative pour un cancer du sein triple négatif de stade I à III. De plus un délai ≥ 6 mois devait avoir été observé entre ce traitement et la 1ère rechute locale ou à distance • ECOG de 0-1 • Pas de métastases cérébrales actives N=828 <p>Facteurs de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie de l'étude (taxane vs gemcitabine/ carboplatine) • Expression tumorale PD-L1 (CPS ≥ 1 vs < 1) • Traitement (néo)adjuvant antérieur de la même classe (oui vs non) <p>CSTN : cancer du sein triple négatif ; CPS : score positif combiné ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; IV : IntraVeineux; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; Q3W : toutes les 3 semaines ; R : Randomisation</p>

Traitements étudiés	<p>Les patientes ont été randomisées selon un ratio 2:1 pour recevoir :</p> <p>Groupe pembrolizumab + chimiothérapie</p> <p>Pembrolizumab : 200 mg par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (jour 1 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles, progression de la maladie ou tolérance inacceptable ;</p> <p>Chimiothérapie au choix de l'investigateur, par voie IV, jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.</p> <p>Groupe chimiothérapie</p> <p>Placebo : par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (jour 1 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles, progression de la maladie ou tolérance inacceptable ;</p> <p>Chimiothérapie au choix de l'investigateur, par voie IV, jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.</p>
Critères de jugement principaux	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle des groupes de traitement et définie comme le délai entre la randomisation et la date de 1ère progression de la maladie documentée selon les critères RECIST 1.1 ou du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause, selon le 1er événement.</p> <p>Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause. Les patientes dont le décès n'était pas documenté au moment de l'analyse ont été censurées à la date de la dernière évaluation de la maladie.</p> <p>Ces deux critères de jugement ont été analysés en ITT selon une analyse séquentielle hiérarchisée avec une réallocation possible du risque de première espèce sur ces critères et populations suivantes :</p> <p>Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (population CPS ≥ 10).</p> <p>Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (population CPS ≥ 1) ;</p> <p>L'ensemble des patientes de l'étude (population totale) ;</p>
Critères de jugement secondaires et exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie évaluée sur les échelles EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 et EuroQol EQ-5D - Tolérance

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 16 : Caractéristiques des patients des essais KN-355 et KN-522

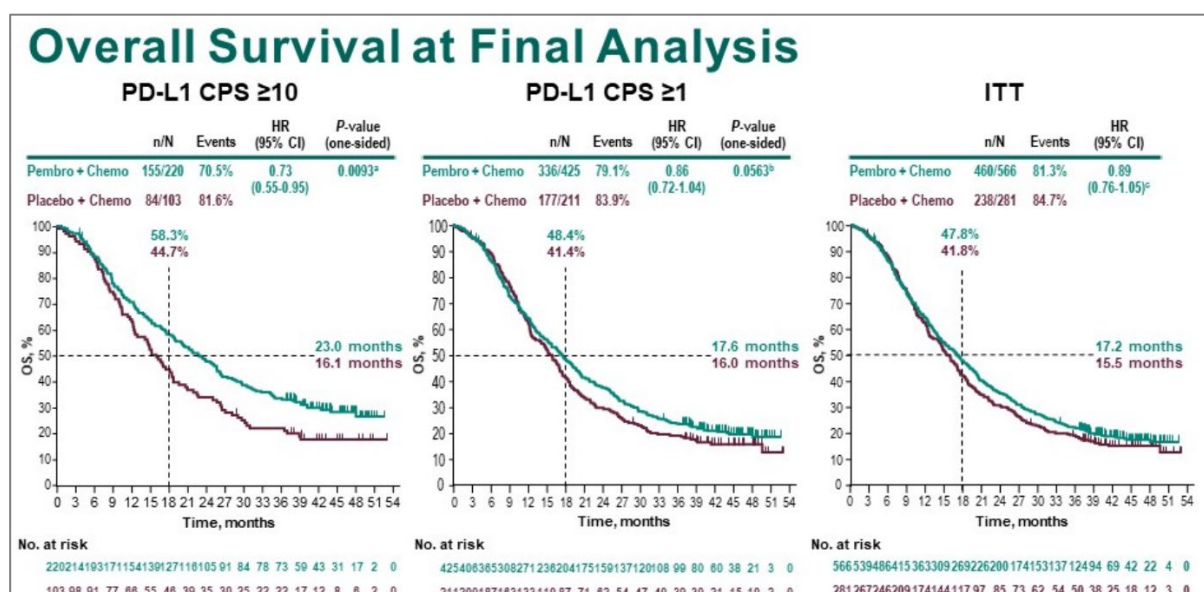
	KN 355 Population totale (N=847)	KN 355 Population CPS ≥ 10 (N=323)	KN 522 Population totale (N=1 174)
Caractéristiques démographiques			
Âge, ans			
Moyenne (écart-type)	53,3 (12,7)	52,7 (12,7)	49.1 (11,8)
Médiane (Min-Max)	53,0 (22-85)	53,0 (22-83)	49.0 (22-80)
< 65 ans, n (%)	667 (78,7)	257 (79,6)	1 042 (88,8)
Origine, n (%)			
Caucasien	579 (68,4)	223 (69,0)	746 (63,5)
Asiatique	175 (20,7)	64 (19,8)	238 (20,3)
Africain ou afro-américain	37 (4,4)	15 (4,6)	53 (4,5)
Autre	31 (3,6)	11 (3,4)	41 (3,5)

Manquant	25 (3,0)	10 (3,1)	96 (8,2)
Statut PD-L1 selon CPS, n (%)			
≥ 1	636 (75,1)	0	973 (82,9)
≥ 5	452 (53,4)	0	-
≥ 10	323 (38,1)	323 (100)	570 (48,6)
≥ 15	233 (27,5)	233 (72,1)	-
≥ 20	204 (24,1)	204 (63,2)	368 (31,3)
Manquant	0	0	4
Statut ménopausique, n (%)			
Pré-ménopause	270 (31,9)	108 (33,4)	659 (56,1)
Post-ménopause	576 (68,0)	215 (66,6)	514 (43,8)
Manquant	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Caractéristiques cliniques			
Score de performance ECOG, n (%)			
0	505 (59,6)	196 (60,7)	1 019 (86,8)
1	340 (40,1)	127 (39,3)	155 (13,2)
2	1 (0,1)	0	0
Manquant	1 (0,1)	0	0
Statut HER défini par IHC, n (%)			
0-1+	628 (74,1)	233 (72,1)	881 (75,0)
2+	219 (25,9)	90 (27,9)	292 (24,9)
Statut de la maladie, n (%)			
Métastatique de novo	252 (29,8)	104 (32,2)	Stade précoce à haut risque de récurrence ou loca- lement avancé
Rechute métastatique	567 (66,9)	205 (63,5)	
Rechute locale inopérable	25 (3,0)	13 (4,0)	
Manquant	3 (0,4)	1 (0,3)	
Période sans maladie des patientes en rechute, (%)			
< 12 mois	175 (20,7)	65 (20,1)	NA
≥ 12 mois	417 (49,2)	153 (47,4)	
Inconnu	3 (0,4)	1 (0,3)	
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
0	25 (3,0)	13 (4,0)	1 174 (100)
1	166 (19,6)	60 (18,6)	0
2	288 (34,0)	111 (34,4)	0
≥ 3	365 (43,1)	138 (42,7)	0
Manquant	3 (0,4)	1 (0,3)	0
Présence de métastases viscérales, n (%)			
Oui	790 (93,3)	300 (92,9)	NA

Excl SNC	763 (90,1)	289 (89,5)	
Non	54 (6,4)	22 (6,8)	
Manquant	3 (0,4)	1 (0,3)	
Sites métastatiques, n (%)			
Os	255 (30,1)	75 (23,2)	NA
Cerveau	27 (3,2)	11 (3,4)	
Paroi thoracique	177 (20,9)	71 (22,0)	
Foie	249 (29,4)	94 (29,1)	
Poumon	487 (57,5)	175 (54,2)	
Ganglions lymphatiques	623 (73,6)	248 (76,8)	
Sein	53 (6,3)	24 (7,4)	
Autre	161 (19,0)	63 (19,5)	
Aucun	25 (3,0)	13 (4,0)	
Somme de la taille des lésions cibles (CRI) mm			
N	780	299	NA
Moyenne (écart-type)	70,1 (53,0)	69,8 (48,7)	
Médiane (Min-Max)	55,0 (11,0-368,0)	57,0 (11,0-290,0)	

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Figure 17 : Survie globale de l'essai KEYNOTE-355



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.3.2. Méthode d'estimation de la rechute métastatique vers le décès

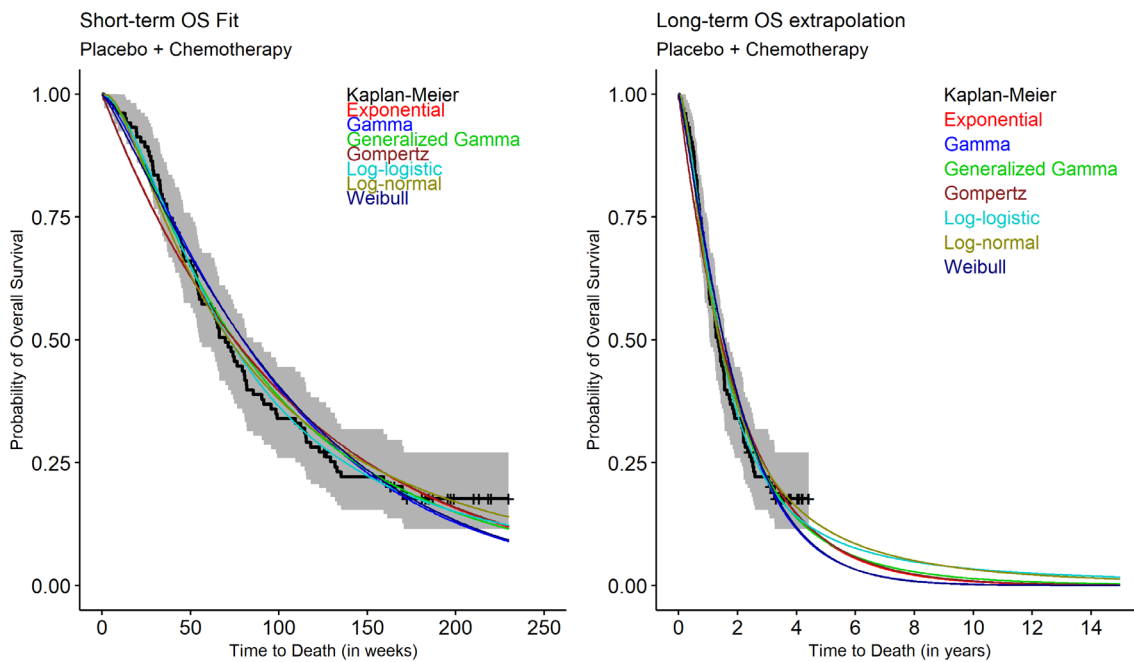
Tableau 17 : Qualité d'ajustement pour la SG pour la chimiothérapie seule – KN-355

Fonction paramétrique	Chimiothérapie seule	
	AIC	BIC
Exponentielle	956.9733	959.6080
Weibull	956.2687	961.5382

Log-normale	953.3783	958.6478
Log-logistique	947.4891	952.7586
Gompertz	958.9670	964.2365
Gamma	954.5871	959.8565
Gamma Généralisée	953.3053	961.2094

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Figure 18 : Courbes de SG de la chimiothérapie seule extrapolées – KN-355



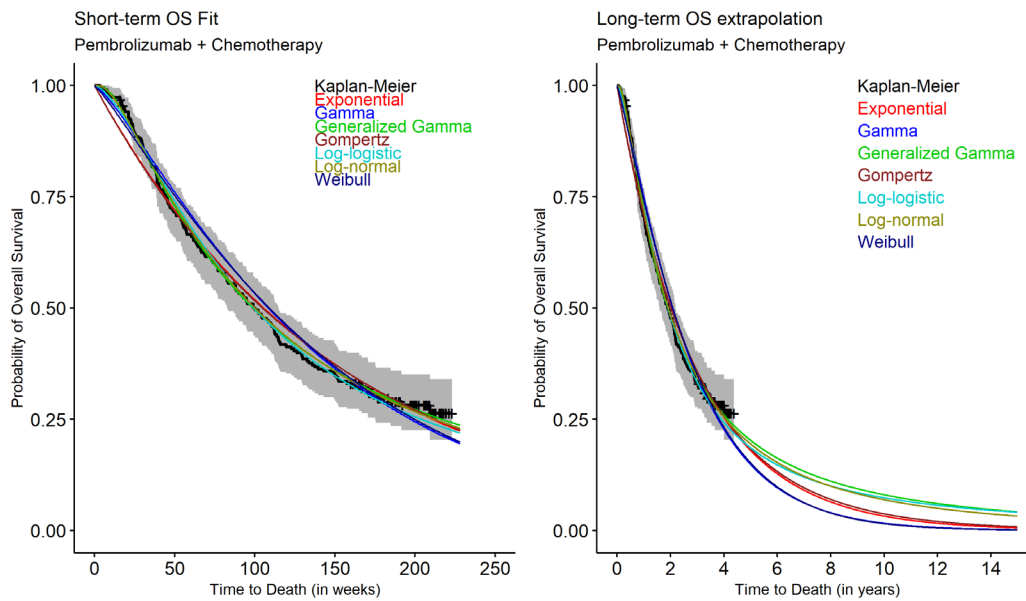
Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 18 : Qualité d'ajustement pour la SG pour pembrolizumab + chimiothérapie

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

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

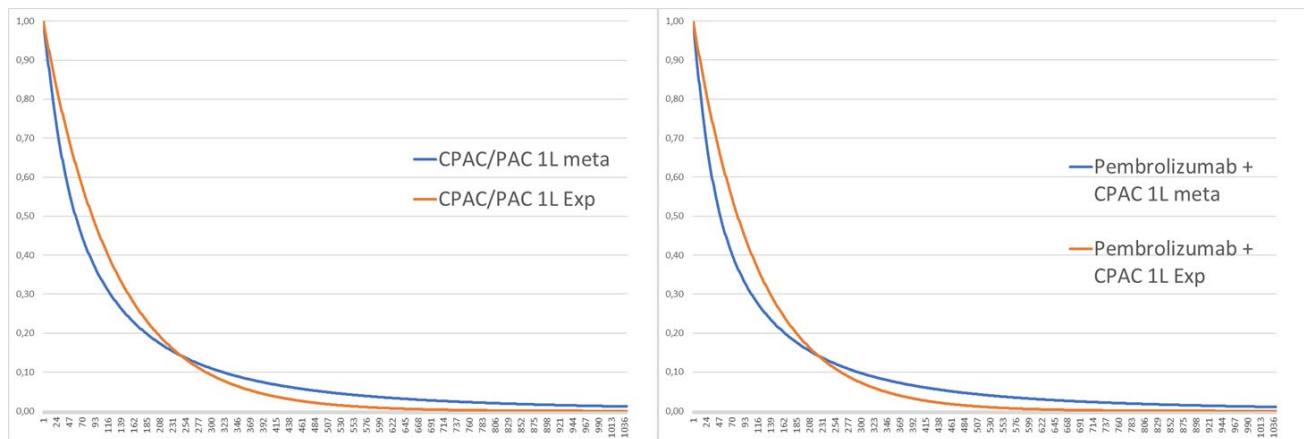
Figure 19 : Courbes de SG de pembrolizumab + chimiothérapie extrapolées



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Ci-dessous les comparaisons entre les courbes de survie globale extrapolées avec le meilleur fit paramétrique et leur transformation exponentielle dans les bras CPAC/PAC et Pembrolizumab + CPAC.

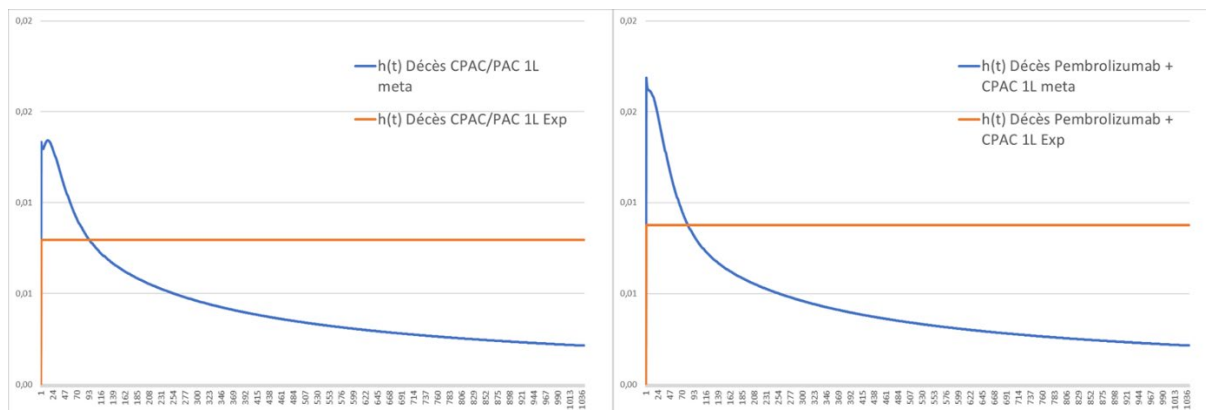
Figure 20 : Comparaison entre survie globale en ère ligne métastatique – meilleur fit paramétrique vs transformation exponentielle - Population CPS ≥ 10



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Les figures suivantes montrent l'évolution du risque instantané de décès au regard de ces deux approches.

Figure 21 : Risque instantané de décès au stade métastatique – Comparaison meilleur fit paramétrique vs transformation exponentielle – Population CPS ≥ 10



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

4.2.4.1. Durée de traitement

Tableau 19 : Durées de traitement (hors durée de chirurgie)

Durée de traitement	KN-522 bras pembrolizumab + CPAC	KN-522 bras CPAC	PAC
Durée moyenne	8,84 mois	5,1 mois	5,1 mois

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 20 : Durées de traitement au stade métastatique

Essai KN-355	Durées moyenne de traitement (mois)	Meilleur fit parametric
Chimiothérapie	44.66	Gamma
Pembrolizumab + chimiothérapie	46.88	Log-logistic

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.4.2. Événements indésirables

Tableau 21: Événements indésirables de grades 3 et 4 observés au cours de l'essai KEYNOTE-522

Événement indésirable	KN-522 bras pembrolizumab + chimiothérapie	KN-522 bras chimiothérapie	Paclitaxel + anthracyclines + cyclophosphamide Essai BrightNess (34)
Anémie	21,9%	17,7%	0,0%
Neutropénie fébrile	21,3%	16,5%	0,0%
Leucopénie	5,1%	7,7%	0,6%
Lymphopénie	0,9%	1,0%	1,3%
Neutropénie	63,8%	63,4%	2,5%
Pancytopenie	1,9%	1,3%	0,0%

Thrombocytopénie	3,0%	3,3%	0,0%
Insuffisance surrénale	1,0%	0,0%	0,0%
Hypophysite	1,0%	0,0%	0,0%
Diarrhée	4,3%	1,8%	0,0%
Nausée	4,6%	1,8%	0,0%
Stomatite	1,9%	0,3%	0,6%
Vomissements	3,6%	1,8%	0,0%
Asthénie	4,1%	2,6%	0,0%
Fatigue	5,0%	1,5%	0,0%
Inflammation des muqueuses	1,0%	0,8%	0,0%
Pyréxie	1,4%	0,3%	0,6%
Pneumonie	0,9%	1,8%	0,0%
Infection de la plaie postopératoire	0,4%	1,3%	0,0%
Septicémie	1,2%	0,8%	0,0%
Infection des voies respiratoires supérieures	1,0%	0,3%	0,0%
Infection des voies urinaires	1,9%	0,8%	0,0%
Réaction liée à la perfusion	1,1%	0,5%	0,0%
Augmentation ALAT	6,5%	2,8%	1,9%
Augmentation ASAT	3,3%	0,5%	0,0%
Augmentation gamma GT	1,5%	0,3%	0,0%
Diminution lymphocytes	2,2%	1,8%	0,0%
Diminution neutrophiles	33,7%	45,6%	0,0%
Diminution plaquettes	3,2%	1,0%	0,0%
Diminution globules blancs	11,6%	8,5%	0,0%
Hyperglycémie	0,8%	2,3%	1,3%
Hypokaliémie	2,0%	1,0%	0,6%
Hyponatrémie	1,9%	0,5%	0,0%
Maux de tête	0,8%	1,0%	0,0%
Neuropathie périphérique	1,9%	1,0%	0,0%
Neuropathie sensorielle périphérique	1,4%	1,3%	2,5%
Polyneuropathie	0,4%	1,0%	0,0%
Syncope	1,0%	1,8%	0,6%
Lésion rénale aiguë	1,7%	0,3%	0,0%
Embolie pulmonaire	1,8%	0,5%	0,6%

Rash	1,8%	0,3%	0,0%
Rash maculo-papulaire	2,3%	0,0%	0,0%
Hypertension	1,3%	1,5%	1,9%
Hypotension	1,4%	0,3%	0,0%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 22 : Événements indésirables chroniques de grade 2 observés au cours de l'essai KEYNOTE-522

Événement indésirable chronique	KN-522 bras pembrolizumab + chimiothérapie	KN-522 bras chimiothérapie	Paclitaxel + anthracyclines + cyclophosphamide
Hypothyroïdie de grade 2	9,8%	2,8%	0,0%
Insuffisance surrénale de grade 2	1,3%	0%	0,0%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.2.4.3. Lignes ultérieures

Ainsi, afin de préserver une cohérence sur la répartition des traitements administrés au stade métastatique chez les patients ayant été précédemment traités au stade précoce, il a été jugé plus pertinent de considérer la répartition des traitements au stade métastatique issue de l'essai KEYNOTE-522.

Tableau 23 : Protocoles au stade métastatique dans l'essai KEYNOTE-522

Protocole de 1ère ligne métastatique	KEYNOTE-522	
	Pembrolizumab + CPAC	CPAC
Taxane	12,8%	12,5%
Gemcitabine + carboplatine	12,8%	18,8%
Capecitabine	57,8%	50,1%
Bevacizumab + Nab-paclitaxel	12,8%	3,1%
Anti PD-1/PD-L1	3,6%	15,4%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Les résultats de l'étude de marché Cerner Enviza présentent la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif à un stade métastatique et sont présentés dans le Tableau 18 ci-dessous, afin de renseigner les traitements en pratique courante.

Selon cette étude les protocoles les plus utilisés en pratique courante sont les suivants :

- l'association du bevacizumab+ paclitaxel +/- carboplatine (34,9%) ;
- les mono ou polychimiothérapies (41%).

Tableau 24 : Répartition des traitements de 1ère ligne métastatique (Cerner Enviza)

Protocoles actuels	Q4 2021
Paclitaxel + bevacizumab	30,7%
Paclitaxel	14,0%

Carboplatine + paclitaxel	8,4%
Capécitabine	8,1%
Carboplatine + Gemcitabine	5,9%
Epirubicine + cyclophosphamide	4,6%
Carboplatine + paclitaxel + bevacizumab	4,2%
Autres	24,2%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Afin de discuter de l'incertitude associée à l'inclusion du bevacizumab au stade métastatique, une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant la répartition des traitements issues de l'étude Cerner Enviza

Trois analyses de sensibilité sont présentées, afin de considérer des sources alternatives de distribution des traitements au stade métastatique :

Analyse 1 :

- La prise en charge des patients CPS>10 par pembrolizumab à hauteur de ■■■ indépendamment du traitement reçu au stade précoce ;
- La répartition des traitements observé dans l'essai KEYNOTE-355 au stade métastatique pour les autres patients.

Tableau 25 : Répartition des traitements de l'analyse 2 (base KEYNOTE-355)

Répartition des traitements (base : KEYNOTE-355)	Patients CPS>10	Patients CPS<10
Pembrolizumab + paclitaxel	■■■%	0,0%
Paclitaxel	■■■%	45,7%
Gemcitabine/carboplatine	■■■%	54,4%
Total	100%	100%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Analyse 2 :

- La prise en charge des patients CPS>10 par pembrolizumab à hauteur de ■■■% indépendamment du traitement reçu au stade précoce
- La répartition des traitements observé dans l'étude de marché KANTAR au stade métastatique pour les autres patients ;

Tableau 26 : Répartition des traitements de l'analyse 2 (base KANTAR)

Répartition des traitements (base : KANTAR)	patients CPS>10	Patients CPS<10
Pembrolizumab + paclitaxel	■■■%	0,0%
Paclitaxel + bevacizumab	■■■%	40,6%
paclitaxel	■■■%	18,4%
Carboplatine + paclitaxel	■■■%	11,1%
capecitabine	■■■%	10,8%

carboplatine + gemcitabine	■%	7,6%
Epirubicine + cyclophosphamide	■%	5,9%
carboplatine + paclitaxel+ bevacizumab	■%	5,6%
Total	100%	100%

Cette distribution permet de considérer la prise en charge par bevacizumab (en termes de coûts uniquement) au stade métastatique

Analyse 3 : répartition des traitements directement issus de la KEYNOTE-522.

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1. Sources de données

Les scores d'utilité par état de santé au stade précoce (SSE et RL) sont estimés à partir du questionnaire EQ-5D-5L, un questionnaire générique de mesure de qualité de vie.

Le questionnaire EQ-5D a été administré aux patients inclus dans l'étude KEYNOTE-522 à différents temps pour évaluer la qualité de vie des patients randomisés. Les questionnaires étaient administrés comme suit :

- Phase de traitement néoadjuvant
- Le jour 1 du cycle 1 du traitement 1
- Au jour 1 des cycles 1 et 4 du traitement 2
- Phase de traitement adjuvant
- Le jour 1 des cycles 1, 5 et 9.
- Lors de la visite d'interruption précoce du traitement
- Visites de suivi à long terme, les questionnaires sont administrés tous les 12 mois pendant 2 ans ou jusqu'à progression.

Tableau 27 : Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps dans la population totale

Visites	Catégorie (completion/compliance)	EQ-5D	
		Pembrolizumab + chimiothérapie (N=762)	Placebo + Chimiothérapie (N=384)
Phase néoadjuvante			
A l'inclusion	Completion, en %	707 (92,8%)	369 (96,1%)
	Compliance, en %	707 (92,8%)	369 (96,3%)
Semaine 12	Completion, en %	657 (86,2%)	336 (87,5%)
	Compliance, en %	657 (92,4%)	336 (92,1%)
Semaine 21	Completion, en %	616 (80,8%)	311 (81,0%)
	Compliance, en %	616 (89,5%)	311 (88,9%)

Phase adjuvante

A l'inclusion	Completion, en %	495 (91,7%)	285 (91,9%)
	Compliance, en %	495 (91,7%)	285 (91,9%)
Semaine 12	Completion, en %	485 (89,8%)	274 (88,4%)
	Compliance, en %	485 (91,9%)	274 (90,1%)
Semaine 24	Completion, en %	444 (82,2%)	249 (80,3%)
	Compliance, en %	444 (91,5%)	249 (87,7%)

Date de cut-off : 23 mars 2021

Taux de complétion : nombre de questionnaires complétés par rapport à l'échantillon initial.

Taux de compliance/conformité : nombre de questionnaires complétés sur le nombre de sujets éligibles qui sont censés compléter le questionnaire

Source : CSR KN-522

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 28 : Nombre de questionnaires remplis par état de santé

État de santé	Pembrolizumab + CPAC (N = 749)		CPAC (N = 377)		Poolé (N = 1126)	
	n_	m_	n_	m_	n_	m_
Sans événement	747	3,760	374	1,952	1,121	5,712
Rechute locorégionale	14	19	15	24	29	43
Rechute métastatique	23	25	24	28	47	53

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 29 : Nombre de questionnaires remplis avec ou sans événement indésirable

Sans événement sous traitement selon le statut d'EI	Pembrolizumab + CPAC (N = 749)		CPAC (N = 377)		Poolé (N = 1126)	
	n_	m_	n_	m_	n_	m_
Sans EI	602	2,100	323	1,166	925	3,266
Avec EI	346	692	150	322	496	1,014

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Pour l'analyse de référence, les scores d'utilité au stade métastatique sont estimés à partir des données EQ-5D-3L de l'essai KEYNOTE-355 (au moment du début du recrutement dans l'essai KEYNOTE-355 (date de la visite de la première patiente incluse) au 1er aout 2016, le questionnaire EQ-5D-5L n'était pas recommandé).

Le questionnaire EQ-5D a été administré aux patients inclus dans l'étude KEYNOTE-355 à différents temps pour évaluer la qualité de vie des patients randomisés : aux cycles 1 à 3 puis tous les 3 cycles la première année et tous les 4 cycles la deuxième année sous traitement. Le questionnaire EQ-5D a également été administré lors d'une visite d'arrêt de traitement et d'une visite de suivi de sécurité 30 jours après l'arrêt du traitement.

Tableau 30 : taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps chez les patients PD-L1 CPS ≥ 10

Visites	Catégorie (completion/compliance)	EQ-5D	
		Pembrolizumab + chimiothérapie (N=217)	Chimiothérapie (N=100)
A l'inclusion	Completion, en %	205 (94,5%)	96 (96%)
	Compliance, en %	205 (94,5%)	96 (96%)
Semaine 3	Completion, en %	195 (89,9%)	90 (90%)
	Compliance, en %	195 (93,3%)	90 (91,8%)
Semaine 6	Completion, en %	192 (88,5%)	88 (88%)
	Compliance, en %	192 (91,4%)	88 (90,7%)
Semaine 15	Completion, en %	167 (77,0%)	70 (70%)
	Compliance, en %	167 (87%)	70 (81,4%)
Semaine 24	Completion, en %	124 (57,1%)	58 (58%)
	Compliance, en %	124 (85,5%)	58 (87,9%)
Semaine 33	Completion, en %	111 (51,2%)	39 (39%)
	Compliance, en %	111 (91,7%)	39 (86,7%)
Semaine 42	Completion, en %	92 (42,4%)	28 (28%)
	Compliance, en %	92 (82,9%)	28 (90,3%)
Semaine 51	Completion, en %	77 (35,5%)	24 (24%)
	Compliance, en %	77 (89,5%)	24 (92,3%)

Date de cut-off : 15 Juin 2021

Taux de complétion : nombre de questionnaires complétés par rapport à l'échantillon initial.

Taux de compliance/conformité : nombre de questionnaires complétés sur le nombre de sujets éligibles qui sont censés compléter le questionnaire

Source : CSR KN-355

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 31 : Nombre de questionnaire remplis selon l'état de santé - KN-355

	Pembrolizumab + chimiothérapie (N=212)		Placebo + chimiothérapie (N=97)		Poolée (N=309)	
	n	m	n	m	n	m
Sans progression	208	1,025	95	395	303	1,420
Post-progression	112	271	55	116	167	387

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 32 : Désutilité liée à l'âge

Paramètre	Coefficient
-----------	-------------

Age (en années)	-0,00026
Age2	-0,0003
Hommes	0,02121
Intercept	0,95086

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 33 : Synthèse des données d'utilité pour l'analyse en scénario avec les données de l'essai KN-522

État ou événement	Valeur d'utilité	IC95%	Référence
Pembrolizumab + chimiothérapie / chimiothérapie (poolé)			
Survie sans événement	0,919	0,913 ; 0,928	KEYNOTE-522 EQ-5D-5L
Désutilité liée aux Els de grade 3+	-0,021	-	
Désutilité liée aux Els chroniques de grade 2 ou moins	-0,026	-	
Rechute locorégionale	0,884	0,847 ; 0,926	
Rechute métastatique	0,787	0,758 ; 0,816	

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 34 : Désutilités associées aux événements indésirables pour analyse de sensibilité présentant les désutilités issues d'une revue de la littérature

Événement indésirable	Désutilité	Approximation	Source
Anémie	-0,010	Non	NICE TA423 (eribuline)
Neutropénie fébrile	-0,150	Non	Lloyd et al. 2006
Leucopénie	-0,003	Non	NICE TA423 (eribuline)
Lymphopénie	-0,090	Non	Bullement et al. 2019
Neutropénie	-0,007	Non	NICE TA423 (eribuline)
Pancytopénie	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Thrombocytopénie	-0,108	Non	Tolley et al. 2013
Insuffisance surrénale	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Hypophysite	-0,13	Non	Middleton et al. 2017
Diarrhée	-0,103	Non	Lloyd et al. 2006
Nausée	-0,021	Non	NICE TA423 (eribuline)
Stomatite	-0,14	Non	Tabberer et al. 2006
Vomissements	-0,103	Non	Lloyd et al. 2006
Asthénie	-0,115	Non	Lloyd et al. 2006
Fatigue	-0,115	Non	Lloyd et al. 2006
Inflammation des muqueuses	-0,072	Mucite buccale	Hagiwara et al. 2017
Pyréxie	-0,11	Non	Beusterien et al. 2010
Pneumonie	-0,20	Non	Beusterien et al. 2010

Infection de la plaie postopératoire	-0,195	Infection sévère	Tolley et al. 2013
Septicémie	-0,195	Infection sévère	Tolley et al. 2013
Infection des voies respiratoires supérieures	-0,195	Infection sévère	Tolley et al. 2013
Infection des voies urinaires	-0,195	Infection sévère	Tolley et al. 2013
Réaction liée à la perfusion	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Augmentation ALAT	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Augmentation ASAT	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Augmentation gamma GT	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Diminution lymphocytes	-0,090	Lymphopénie	Bullement et al. 2019
Diminution neutrophiles	-0,007	Neutropénie	NICE TA423 (eribuline)
Diminution plaquettes	-0,108	Thrombocytopénie	Tolley et al. 2013
Diminution globules blancs	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Hyperglycémie	-0,09	Non	Hart et al. 2005
Hypokaliémie	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Hyponatrémie	-0,136	Non	Dzik et al. 2018
Maux de tête	-0,0297	Migraine	Sullivan et al. 2006
Neuropathie périphérique	-0,0494	Neuropathie	Sullivan et al. 2006
Neuropathie sensorielle périphérique	-0,0494	Neuropathie	Sullivan et al. 2006
Polyneuropathie	-0,0494	Neuropathie	Sullivan et al. 2006
Syncope	--0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	
Lésion rénale aiguë	-0,016	Non	Avis NICE de Ixazomib
Embolie pulmonaire	-0,20	Pneumonie	Beusterien et al. 2010
Rash	-0.03	Non	Nafees et al. 2008
Rash maculo-papulaire	-0.03	Rash	Nafees et al. 2008
Hypertension	-0,0250	Non	Sullivan et al. 2006
Hypotension	-0,1031	Egal à la moyenne des désutilités	

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.3.2. Mesure et valorisation des coûts

Coûts d'acquisition

Tableau 35 : Posologie des interventions comparées dans le modèle

Traitement	Dose par prise	Cycles
Pembrolizumab	200 mg	Jour 1 d'un cycle de 21 jours ²
Carboplatine	AUC5	Jour 1 d'un cycle de 21 jours

	AUC1.5	Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 21 jours
Paclitaxel	80 mg/m ²	Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 21 jours
Doxorubicine ou epirubicine	60 mg/m ²	Jour 1 d'un cycle de 21 jours
Cyclophosphamide	600 mg/m ²	Jour 1 d'un cycle de 21 jours

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 36 : Doses relatives pour chaque traitement

Traitement	Dose relative
Bras pembrolizumab	
Pembrolizumab	95,0%
Carboplatine AUC5	99,2%
Carboplatine AUC1.5	95,5%
Paclitaxel	95,3%
Doxorubicine	99,7%
Epirubicine	99,9%
Cyclophosphamide	99,9%
Bras chimiothérapie	
Carboplatine AUC5	99,3%
Carboplatine AUC1.5	94,7%
Paclitaxel	95,3%
Doxorubicine	100,0%
Epirubicine	100,0%
Cyclophosphamide	99,9%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 37 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC
Pembrolizumab	IV	25 mg/ml, flacon de 4 ml	Liste en sus	2 647,04 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 38 : Coût de traitement au stade métastatique

Mix de traitements chez les patients qui ont reçu une première ligne	Total des coûts de traitements 1L (2021 EUR)	Total des coûts de traitements ultérieurs (2021 EUR)	Total des coûts de traitement au stade métastatique (2021 EUR)

Pembrolizumab + paclitaxel	94 489,83 €	4 885,35 €	99 375,18 €
Pembrolizumab + gemcitabine + carboplatine	91 519,46 €	4 885,35 €	96 404,81 €
Paclitaxel	17 663,75 €	6 738,46 €	24 402,22 €
Gemcitabine + carboplatine	15 701,11 €	6 738,46 €	22 439,58 €
Capecitabine	2 489,66 €	6 738,46 €	9 228,12 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Coûts d'administration des traitements

Tableau 39 : Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z

GHM		28Z07Z
PUBLIC	Nombre de séjours	2 107 664
	Coût GHM	1 170,85 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	699,18 €
	Coût GHM ajusté	471,67 €
PRIVE	Nombre de séjours	763 920
	Coût GHM	939,29 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	689,70 €
	Coût GHM ajusté	249,60
Coût total GHM actualisé pondéré		411,63 €
Coût total GHM actualisé pondéré + transports		527,38 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Coût de test PD-L1

Au stade métastatique, la prise en charge est différenciée en fonction du score CPS suite à l'arrivée de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, chez les patients CPS>10. Ainsi, afin de savoir si un patient est éligible à un traitement par immunothérapie au stade métastatique, un test PD-L1 est fait pour les patients avant la 1ère administration d'un traitement au stade métastatique. Ainsi, le coût du test est appliqué au patient dans l'état « récurrence métastatique ». La valorisation de ce test repose sur l'acte ZZQX081 « Examen immunocytochimique ou immunohistochimique de prélèvement cellulaire ou tissulaire fixé avec 1 à 2 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps ». Le prix de cet acte s'élève à 56,00 €. Le coût de test PD-L1 est pris en compte uniquement pour certains scénarios, quand l'utilisation d'une immunothérapie au stade métastatique est considérée.

Coût de prise en charge

Tableau 40 : Taux de chirurgies observé

Bras de traitement	% de patients ayant reçu une chirurgie	Source
Pembrolizumab + CPAC	98,0%	KEYNOTE-522
CPAC	97,7%	KEYNOTE-522

PAC	97,7%	Hypothèse
------------	-------	-----------

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 41 : Répartition des types de chirurgie

Types de chirurgies	% de patients	Source
Tumorectomie	51%	KEYNOTE-522
Mastectomie	49%	

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 42 : Valorisation de la chirurgie

	Racine GHM	Coût (sans transport) en euros 2021	Coût (avec transport) En euros 2021
Mastectomie	09C04	3 990,09 €	4 105,84 €
Tumorectomie	09C05	2 690,93 €	2 806,68 €
Coût pondéré*	/	/	3 191,77 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 43 : Taux de traitement par radiothérapie observés

Bras de traitement	% de patients traités par radiothérapie	Source
Pembrolizumab + CPAC	75,9%	KEYNOTE-522
CPAC	78,5%	KEYNOTE-522
PAC	78,5%	Hypothèse

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 44 : Valorisation de la chirurgie

	CIM-10	Coût (sans transport) en euros 2021	Coût (avec transport) En euros 2021
Radiothérapie	Z5101	187,91 €	303,65 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Coûts de suivi

Tableau 45 : Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi du cancer du sein triple-négatif selon le stade (retours d'expert)

	Néo-adjuvant	Adjuvant : SSE (Années 1-3)	Adjuvant : SSE (Années 4-5)	Adjuvant : SSE (Années 6+)	Rechute loco-régionale moins d'un an après arrêt du traitement	Rechute loco-régionale plus d'un an après arrêt du traitement	Rechute métastatique
Généraliste	1 tous les 2 mois	1 tous les 4 mois	1 par an	1 par an	1 tous les 2 mois	1 tous les 4 mois	1 tous les 2 mois
Oncologue	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 à 2 par an	/	1 par mois	1 toutes les 3 semaines	1 par mois
Scanner	/	/	/	/	1 tous les 3 mois	/	1 tous les 3 mois
IRM du sein	2 par an	/	/	/	/	/	/
Mammographie	2 à 3 par an	/	/	/	/	/	/
ECG	1 tous les 4 mois	/	/	/	/	/	/
Hémogramme	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	2 par mois	1 toutes les 3 semaines	2 par mois
Créatinine	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	2 par mois	1 toutes les 3 semaines	2 par mois
Clairance de la créatinine	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	2 par mois	1 toutes les 3 semaines	2 par mois
Glycémie	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	2 par mois	1 toutes les 3 semaines	2 par mois
Bilirubine totale	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	2 par mois	1 toutes les 3 semaines	2 par mois
ALAT ASAT	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	2 par mois	1 toutes les 3 semaines	2 par mois
TSH + T3 + T4	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	2 par mois	1 toutes les 3 semaines	2 par mois
Marqueur CA15-3	1 toutes les 3 semaines	1 toutes les 3 semaines	1 par an	/	1 tous les 3 mois	1 toutes les 3 semaines	1 tous les 3 mois

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 46 : Valorisation du coût des consultations médicales

Spécialité	Honoraires (France métropolitaine, 2018)	Somme consultations, visites, actes (France métropolitaine)	Coût unitaire (€, 2018)	Coût unitaire actualisé (€, 2021)
Oncologue	37 676 038,42 €	1 034 536	36,42 €	36,33 €
Médecin généraliste	7 092 315 910,17 €	221 608 806	32,00 €	31,93 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 47 : Valorisation des examens de biologie

Examen	Code NABM	Cotation B	Tarif
Hémogramme	1104	24B	6,48 €
Créatinine	0592	6B	1,62 €
Clairance de la créatinine	0407	30B	8,10 €
Glycémie	0552	5B	1,35 €
Bilirubine totale	1601	7B	1,89 €
ALAT ASAT	0522	9B	2,43 €
TSH + T3 + T4	1212	55B	14,85 €
Marqueur CA 15-3	7321	54B	14,58 €
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	5B	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe	/	/	4,725 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 48 : Valorisation des actes techniques

Examen	Code CCAM	Tarif
Scanner	EAQH002	25,27 €
IRM du sein	QEQJ001	69,00 €
Mammographie	QEQK001	66,42 €
Electrocardiogramme	DEQP003	14,26 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Coûts liés à la prise en charge des effets indésirables

Tableau 49 : Valorisation des événements indésirables aigus

Événement indésirable	CIM-10	Coût (sans transport)	Coût (avec transport)
Anémie	D649	1 930,39 €	2 046,14 €
Neutropénie fébrile	D70	3 191,68 €	3 307,42 €
Leucopénie	D70	3 191,68 €	3 307,42 €
Lymphopénie	D728	2 664,42 €	2 780,16 €

Neutropénie	D70	3 191,68 €	3 307,42 €
Pancytopenie	D619	5 020,01 €	5 135,76 €
Thrombocytopenie	D696	3 031,81 €	3 147,56 €
Insuffisance surrénale	E274	1 297,79 €	1 413,54 €
Hypophysite	E236	1 798,49 €	1 914,24 €
Diarrhée	A099	1 882,91 €	1 998,66 €
Nausée	R11	1 163,80 €	1 279,55 €
Stomatite	K121	2 587,64 €	2 703,38 €
Vomissements	R11	1 163,80 €	1 279,55 €
Asthénie	R53+2	1 346,49 €	1 462,23 €
Fatigue	R53+2	1 346,49 €	1 462,23 €
Inflammation des muqueuses	K123	3 637,96 €	3 753,71 €
Pyréxie	R509	1 623,17 €	1 738,92 €
Pneumonie	J189	3 445,71 €	3 561,45 €
Infection de la plaie postopératoire	T793	2 840,10 €	2 955,85 €
Septicémie	A419	4 170,78 €	4 286,52 €
Infection des voies respiratoires supérieures	J069	1 113,04 €	1 228,79 €
Infection des voies urinaires	N390	3 400,66 €	3 516,41 €
Réaction liée à la perfusion	Pris en compte dans le coût de l'administration		
Augmentation ALAT	R740	1 441,82 €	1 557,56 €
Augmentation ASAT	R740	1 441,82 €	1 557,56 €
Augmentation gamma GT	R748	976,90 €	1 092,64 €
Diminution lymphocytes	D848	969,12 €	1 084,87 €
Diminution neutrophiles	D70	3 191,68 €	3 307,42 €
Diminution plaquettes	D696	3 031,81 €	3 147,56 €
Diminution globules blancs	D70	3 191,68 €	3 307,42 €
Hyperglycémie	R739	1 415,52 €	1 531,26 €
Hypokaliémie	E8760	2 504,93 €	2 620,67 €
Hyponatrémie	E8710	3 658,80 €	3 774,54 €
Maux de tête	R51	992,67 €	1 108,42 €
Neuropathie périphérique	G64	2 224,86 €	2 340,61 €
Neuropathie sensorielle périphérique	G608	2 018,44 €	2 134,19 €
Polyneuropathie	G64	2 224,86 €	2 340,61 €
Syncope	R55	1 817,48 €	1 933,23 €

Lésion rénale aiguë	N179	4 591,07 €	4 706,82 €
Embolie pulmonaire	I269	3 707,59 €	3 823,34 €
Rash	R21	1 204,53 €	1 320,28 €
Rash maculo-papulaire	R21	1 204,53 €	1 320,28 €
Hypertension	I10	1 881,70 €	1 997,45 €
Hypotension	I959	2 797,15 €	2 912,89 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 50 : Valorisation des coûts unitaires de prise en charge des EI chroniques

	Description	Coût unitaire €2021
Levothyrox	Boîte de 90 comprimés de 100 µg	6,72 €
Hydrocortisone	Boîte de 25 comprimés de 10 mg	3,93 €
Consultation : endocrinologue	1 consultation	49,51 €
Prolactine	Prolactine	12,15 €
IGF-1	IGF-1 Somatomedine	20,25 €
TSH	TSH	5,40 €
LH	LH	12,15 €
FSH	FSH	12,15 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 51 : Valorisation des événements indésirables chroniques

Événement indésirable chronique	Coût mensuel
Hypothyroïdie	34,78 €
Insuffisance surrénale	42,08 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 52 Calcul des coûts liés à la fin de vie

	Séjours MCO 2020, Public	Séjours MCO 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	67 384	21 392	7 874,76 €	6 648,52 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 883	1 040	631,32 €	663,51 €
Coût moyen agrégé €2018	7 077,00 €			
Coût moyen agrégé actua- lisé €2021	7 060,42 €			

Coût moyen agrégé actualisé avec transport aller-simple €2021 7 118,29 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Coûts liés au transport

Tableau 53 : Coût de transport

Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017	Coût actualisé en €2021	Coût aller-retour €2021
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	57,87 €	115,75 €

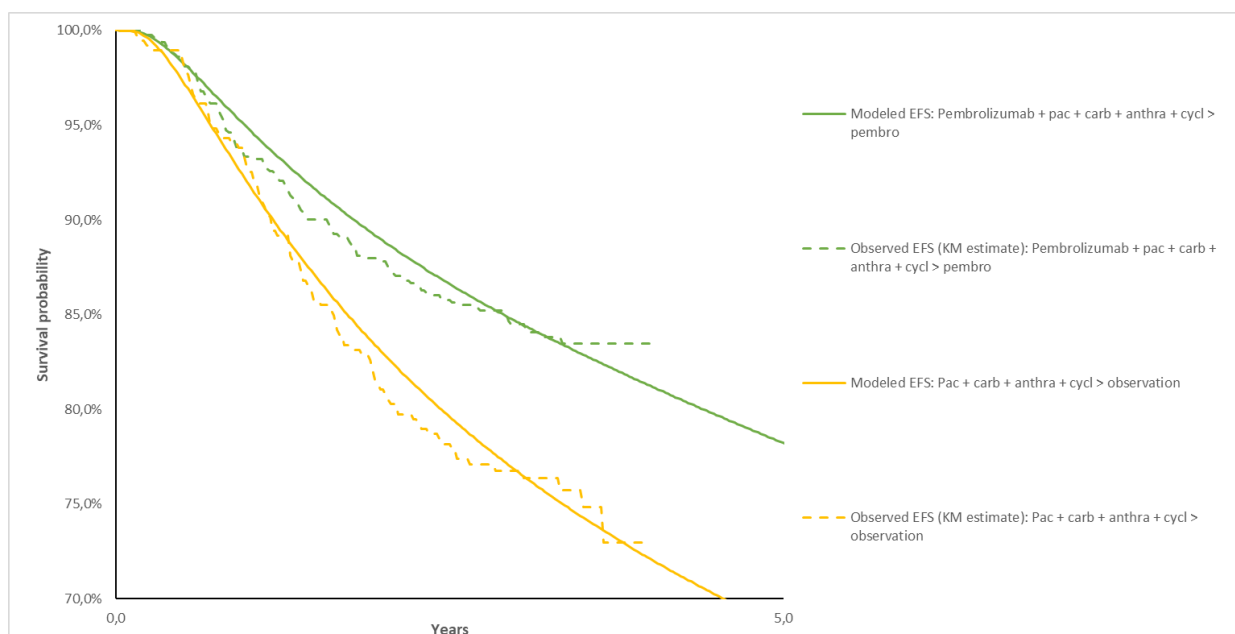
Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.3.3. Validation

4.3.3.1. Validation interne

Survie sans évènement

Figure 22 : Comparaison graphique des courbes de SSE observées et modélisées – KN-522



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 54 : Proportion de patients dans l'état SSE – Comparaison observation – modélisation – KN-522

temps	SSE Pembrolizumab + CPAC		SSE CPAC	
	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée
6 mois	98,3%	98,3%	98,5%	97,4%
12 mois	93,3%	94,8%	92,5%	91,8%
18 mois	90,0%	91,6%	85,8%	87,0%
24 mois	87,8%	88,9%	81,0%	83,0%

36 mois

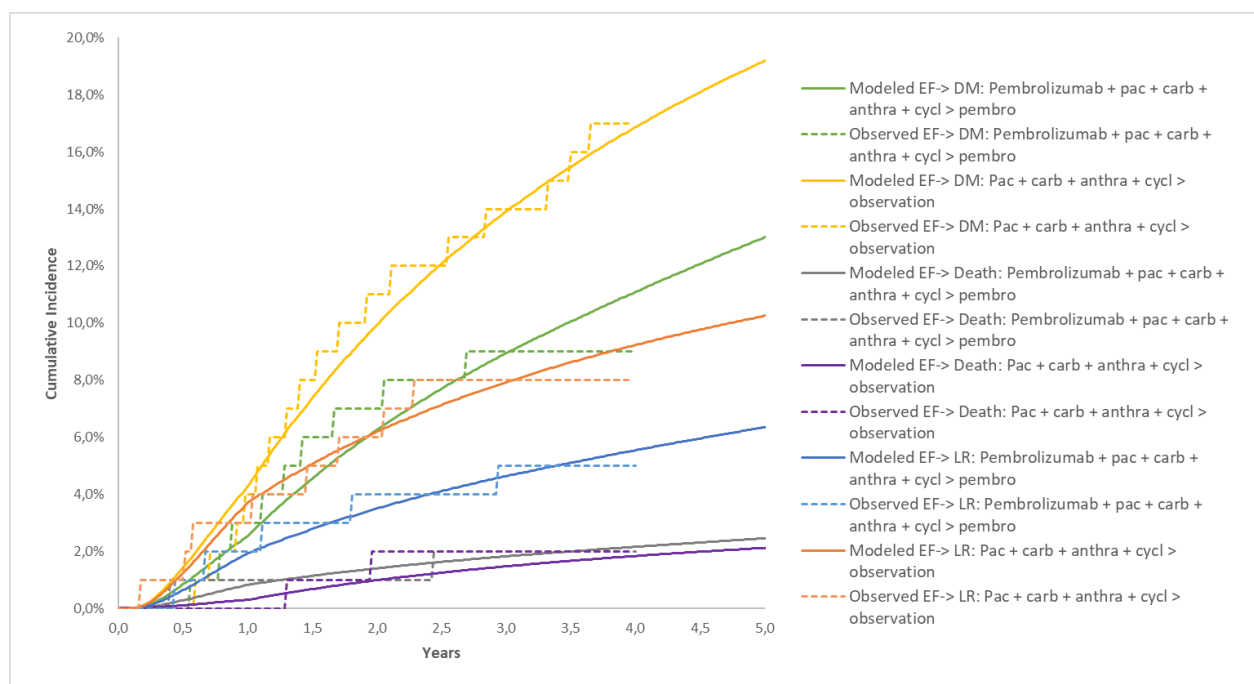
84,5%

84,6%

76,8%

76,7%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Figure 23 : Incidence cumulative des événements Rechute Locorégionale, Rechute métastatique et décès en sortie de l'état SSE

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 55 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état SSE en fonction des différentes sources (prédites vs. modélisées) - bras pembrolizumab

temps	SSE->RL		SSE->MD		SSE->décès	
	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée
6 mois	1,0%	0,6%	0,0%	0,8%	1,0%	0,3%
12 mois	2,0%	1,9%	3,0%	2,5%	1,0%	0,8%
18 mois	3,0%	2,8%	6,0%	4,6%	1,0%	1,1%
24 mois	4,0%	3,5%	7,0%	6,3%	1,0%	1,4%
36 mois	5,0%	4,6%	9,0%	8,9%	2,0%	1,8%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 56 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état SSE en fonction des différentes sources (prédites vs. modélisées) - bras CPAC

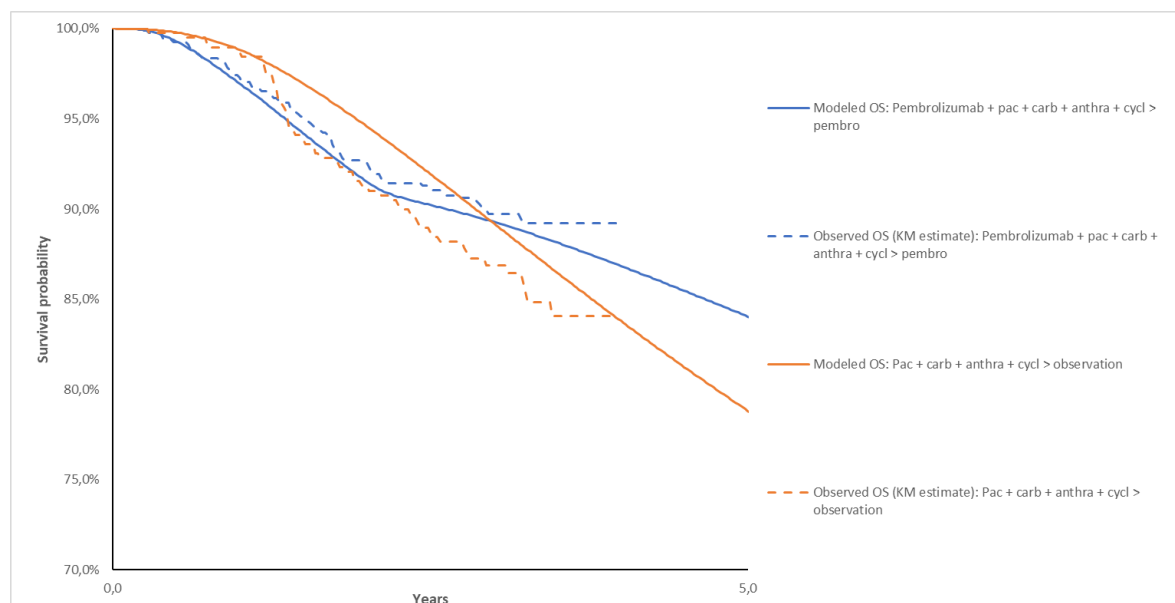
temps	SSE->RL		SSE->MD		SSE->décès	
	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée
6 mois	1,0%	1,2%	0,0%	1,4%	0,0%	0,1%
12 mois	3,0%	3,7%	4,0%	4,3%	0,0%	0,3%
18 mois	5,0%	5,1%	8,0%	7,4%	1,0%	0,7%

24 mois	6,0%	6,2%	11,0%	9,9%	2,0%	1,0%
36 mois	8,0%	7,9%	14,0%	13,9%	2,0%	1,5%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Survie Globale

Figure 24 : Comparaison graphique des survies globales observées et modélisées – Essai KN-522



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 57 : Proportion de patients non décédés – Comparaison observation – modélisation – KN-522

temps	Survie globale Pembrolizumab + CPAC		Survie Globale CPAC	
	Courbes KM	Courbe modélisée	Courbes KM	Courbe modélisée
6 mois	99,2%	99,3%	99,7%	99,8%
12 mois	97,3%	97,0%	98,7%	98,8%
18 mois	95,1%	94,2%	93,8%	97,0%
24 mois	92,6%	91,5%	91,3%	94,6%
36 mois	89,7%	89,3%	86,9%	89,2%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.3.3.2. Validation externe

La validation externe des résultats produits par le modèle a été réalisée au regard des données des études de Walsh et al. 2019 et l'essai CALGB 40603 (Sikov et al. JCO 2019).

L'essai CALGB est un essai randomisé de phase II qui étudie l'efficacité du paclitaxel avec ou sans carboplatine et/ou bevacizumab, suivi de doxorubicine et de cyclophosphamide, dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein pouvant être opéré.

L'étude de Walsh et al. renseigne des données de survie spécifiques au cancer du sein. Ainsi les décès liés à une raison autre que le cancer du sein sont censurés, ce qui expliquerait le plateau observé de 5 à 10 ans et la différence observée avec les données modélisées.

Survie sans évènement

Tableau 58 : Comparaison des données de SSE du bras CPAC modélisé de la KEYNOTE-522 avec les publications

Références	Bras chimiothérapie KN-522 modélisé	Walsh et al.	CALGB 40603
SSE à			
6 mois	97,4%	98,5%	98,3%
1 an	91,8%	92,3%	94,1%
2 ans	83,0%	83,2%	81,0%
3 ans	76,7%	76,5%	74,9%
5 ans	68,5%	68,6%	72,3%
10 ans	60,4%	68,6%	-

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Survie globale

Tableau 59 : Comparaison des données de SG du bras chimiothérapie modélisé de la KEYNOTE-522 avec les publications

Références	Bras chimiothérapie KN-522 modélisé	Walsh et al.	CALGB 40603
SG à			
6 mois	99,7%	98,8%	99,0%
1 an	98,3%	90,4%	92,1%
2 ans	92,8%	87,4%	89,1%
3 ans	86,3%	82,3%	81,9%
5 ans	75,3%	72,3%	76,2%
10 ans	61,47%	72,3%	-

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 60 : Proportion de patients guéries – modélisation KN-522 vs données épidémiologiques

Références	Bras Pembrolizumab + CPAC modélisé	Bras CPAC modélisé	Bras PAC modélisé	Dent et al 2007	Sikov et al 2015	Walsh et al 2019	Geyer et al 2022 (BrighTNess)
Proportion de patients guéries	70,5%	67,4%	50,6%	~60%	~60%	72,3%	PAC ~65% CPAC ~75%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.3.3.3. Validation croisée

Tableau 61 : Comparaison des hypothèses de modélisations des évaluations médico-économiques conduites en France, au Royaume-Uni et au Canada

Choix méthodologiques retenus	France	Royaume-Uni – NICE (Recommandation finale : 08/11/2022)	Canada – CADTH (Recommandation finale : 31/08/2022)
Horizon temporel	HT de 40 ans en AR (AS : 20 ans, 30 ans)	Vie entière (51 ans) en AR (AS : 20 ans)	Vie entière (51 ans)
Taux d'actualisation	2,5% (coûts et résultats de santé) jusqu'à 30 ans puis décroissant progressivement jusqu'à 1,5%	3,5% (coûts et résultats de santé)	1.5% (coûts et résultats de santé)
Population simulée	Population de l'essai KEYNOTE-522 en AR : patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence (AS : Population Française (n =114) de l'essai KEYNOTE-522)	Adultes atteints d'un cancer du sein inflammatoire localement avancé ou triple négatif à un stade précoce à haut risque de récurrence (NICE scope)	Population de l'essai KEYNOTE-522 en AR : Patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque, à un stade précoce, triple négatif
Perspective	Perspective restreinte au système de santé français (collective)	NHS et des services sociaux personnels	Payeur de soins de santé public canadien
Compareur(s)	CPAC : carboplatine + paclitaxel + anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) + cyclophosphamide en néoadjuvant poursuivi par une phase d'observation après chirurgie ; PAC : paclitaxel + anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) + cyclophosphamide en néoadjuvant poursuivi par une phase d'observation après chirurgie (comparaison indirecte SSE via l'utilisation d'une MAR à HR constants)	CPAC : carboplatine + paclitaxel + anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) + cyclophosphamide en néoadjuvant poursuivi par une phase d'observation après chirurgie	CPAC : carboplatine + paclitaxel + anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) + cyclophosphamide en néoadjuvant poursuivi par une phase d'observation après chirurgie
Maintien de l'effet de traitement	Diminution de l'effet de traitement en AR à partir de 4 ans jusqu'à 8 ans (AS : effet de traitement nul après la durée maximale de traitement (1 an), après la fin de la période d'observation de l'essai KEYNOTE-522 (37,8 mois), pas de perte d'effet de traitement)	Maintien de l'effet de traitement en AR	Diminution de l'effet de traitement à partir de 3 ans jusqu'à 5 ans (à 5 ans HR=1) en AR

Hypothèse de rémission	Rémission à 8 ans en AR (AS : rémission à 6 ans, 7 ans, pas de rémission)	Pas d'hypothèse de rémission en AR (AS : rémission après 8 ans, rémission après 10 ans)	Utilisation d'un modèle mixte de Poisson pour refléter la diminution progressive des récurrences au cours du temps (taux de SG d'environ 81 % à 36 mois et une guérison d'environ 50 % taux dans le bras placebo)
Hypothèse de retraitement par immunothérapies (et période de wash-out le cas échéant)	Rechallenge par IO autorisé après 2 ans d'initiation du traitement néoadjuvant (AS : pas de retraitement possible par IO)	Rechallenge par IO autorisé après 2 ans d'initiation du traitement néoadjuvant	Pas de rechallenge par IO autorisé (à la date du cut-off du 23 mars 2021 de l'essai KEYNOTE-522, aucun patient n'avait reçu d'IO en 1L métastatique après échec d'un traitement adjuvant)

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 62 : Hypothèses d'extrapolations réalisées pour chaque probabilité de transition du modèle en France, au Royaume-Uni et au Canada

Transition	France		Royaume-Uni		Canada	
	Source	Distribution de survie sélectionnée	Source	Distribution de survie sélectionnée	Source	Distribution de survie sélectionnée
SSE à RL SSE à RM SSE à Décès	Extrapolation paramétrique directe de la SSE de CPAC de l'essai KN-522. Répartition entre les états RL, RM, DC au regard des observations sur les deux périodes : <ul style="list-style-type: none">— La première année— Les années suivantes	CPAC : gamma généralisée Pembolizumab + CPAC/PAC : Application du HR de la méta-analyse à risque constant à partir des données de survie du bras CPAC	Extrapolation SSE à partir des courbes de KM de l'essai KN-522. Répartition entre les états RL, RM, DC au regard des observations sur les deux périodes : <ul style="list-style-type: none">— La première année— Les années suivantes Tables de mortalité pour l'Angleterre et le Pays de Galles (2018-2020) - pour les transitions vers la mort	Extrapolations log-normales pour les deux bras de traitement.	Extrapolation SSE à partir des courbes de KM de l'essai KN-522. Répartition entre les états RL, RM, DC au regard des observations sur les deux périodes : <ul style="list-style-type: none">— La première année— Les années suivantes	Fonction piecewise : KM puis modèle log-normal pour les 2 bras de traitement à partir de 50 semaines
RL à RM RL à Décès	Extrapolation des données type survie sans récidence au stade RL pour définir une probabilité constante de transition vers RM et DC à partir des données de l'essai KN-522. Répartition entre les états RM, DC au regard des observations.	Distribution exponentielle pour tous les traitements	Données poolées des deux bras de traitement de l'essai KEYNOTE-522 Répartition entre les états RM, DC au regard des observations de l'essai KN-522 Tables de mortalité pour l'Angleterre et le Pays de Galles (2018-2020) - pour les transitions vers la mort	Distribution exponentielle Hypothèse de probabilités de transition constantes à partir de l'état RL.	Probabilités obtenues pour les deux comparateurs directement à partir de l'essai KEYNOTE-522.	Distribution exponentielle Hypothèse de probabilités de transition constantes à partir de l'état RL.

RM à Décès

Extrapolation paramétrique de la SG au stade métastatique (données du bras témoin de la population CPS ≥ 10 de l'essai KN-355).

Moyennes de SG issues de l'extrapolation par une distribution log-normale transformées en loi exponentielle afin d'obtenir des risques constants (pour tous les traitements)

Données de SG de l'essai KEYNOTE-355

Tables de mortalité pour l'Angleterre et le Pays de Galles (2018-2020) - pour les transitions vers la mort

Base de données SEER Medicaid pour les patients qui ne reçoivent pas 1L traitements

Distribution exponentielle
Hypothèse de probabilités de transition constantes à partir de l'état RM.

Probabilités obtenues pour les deux comparateurs directement à partir de l'essai KEYNOTE-522.

Distribution exponentielle
Hypothèse de probabilités de transition constantes à partir de l'état RM.

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.4.1. Résultats dans l'analyse de référence

Tableau 63 : Répartition des patients dans les différents états de santé du modèle pour chaque bras de traitements : à 1 an, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 30 ans, 40 ans

Year	Pembrolizumab + CPAC				CPAC				PAC			
	EFS	LR	DM	Death	EFS	LR	DM	Death	EFS	LR	DM	Death
1	94,8%	1,5%	0,7%	3,0%	91,8%	2,9%	4,1%	1,2%	86,2%	4,8%	7,0%	2,0%
3	84,6%	1,7%	2,9%	10,8%	76,6%	2,8%	9,6%	10,9%	62,8%	4,4%	15,1%	17,7%
5	78,2%	1,3%	4,5%	16,0%	68,4%	1,9%	8,4%	21,3%	51,5%	2,7%	12,4%	33,4%
10	70,0%	0,2%	1,7%	28,1%	60,4%	0,3%	2,3%	37,0%	41,6%	0,3%	3,1%	54,9%
20	66,3%	0,0%	0,0%	33,7%	57,2%	0,0%	0,0%	42,8%	39,4%	0,0%	0,0%	60,6%
30	58,3%	0,0%	0,0%	41,7%	50,3%	0,0%	0,0%	49,7%	34,7%	0,0%	0,0%	65,3%
40	36,0%	0,0%	0,0%	64,0%	31,1%	0,0%	0,0%	68,9%	21,4%	0,0%	0,0%	78,6%

4.4.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 64. Résultats de l'analyse principale

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
PAC à observation	37 026 €	13,10	9,39	-	-
CPAC à observation	36 633 €	17,01	12,14	Dominant	Dominant
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	18,86	13,45	34 746 €/AVG	49 007 €/QALY

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/20

4.4.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 65. Coûts par poste pour l'analyse de référence

Poste de coût	Pembrolizumab + CPAC à pembrolizumab	CPAC à observation	PAC à observation
Coûts des traitements néo-adjuvant et adjuvant	77 489 €	8 212 €	9 192 €
Coûts d'acquisition	66 527 €	0 €	0 €
Coûts d'administration	10 962 €	8 212 €	9 192 €
Coûts de chirurgie	3 376 €	3 365 €	3 365 €
Coûts de radiothérapie	230 €	238 €	238 €
Coûts de traitement métastatique	3 242 €	7 724 €	11 527 €
Coûts de suivi	6 775 €	7 357 €	7 770 €

Poste de coût	Pembrolizumab + CPAC à pembrolizumab	CPAC à observation	PAC à observation
Survie sans événement	5 713 €	5 410 €	4 846 €
Rechute loco-régionale	522 €	778 €	1 179 €
Rechute métastatique	540 €	1 169 €	1 744 €
Coûts de fin de vie	3 329 €	3 732 €	4 569 €
Coûts de Els	6 668 €	6 004 €	364 €
Coût du test PD L1	0 €	0 €	0 €
COÛT TOTAL	101 109 €	36 633 €	37 026 €
Coût incrémental versus Pembrolizumab + CPAC -> pembrolizumab	-	64 475 €	64 083 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/20

4.4.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 66: Résultats actualisés de l'analyse de référence en AVG et QALY

	Pembrolizumab + CPAC à pembrolizumab	CPAC à observation	PAC à observation
Années de vie gagnées (AVG) - Total	18,86	17,01	13,10
Survie sans événement	18,47	16,23	11,93
Rechute loco-régionale	0,11	0,16	0,25
Rechute métastatique	0,29	0,61	0,92
Années de vie gagnées incrémentales	-	1,86	5,76
Survie ajustée sur la qualité de vie (QALYs) - Total	13,45	12,14	9,39
Survie sans événement	14,40	12,65	9,32
Désutilité liée aux Els	-0,03	-0,02	0,00
Rechute loco-régionale	0,08	0,12	0,18
Rechute métastatique	0,20	0,43	0,64
Désutilité liée à l'âge	-1,22	-1,06	-0,74
QALY incrémental	-	1,32	4,06

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/20

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

4.4.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 67. Résultats de l'analyse de l'incertitude relative aux choix structurants

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence					
PAC à observation	37 026 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,45	49 007 €/QALY		
Horizon temporel : 20 ans					
PAC à observation	36 178 €	6,90	-	-	-
CPAC à observation	35 404 €	8,53	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	99 685 €	9,27	86 644 €	37 637 €	+76,8%
Horizon temporel : 30 ans					
PAC à observation	36 422 €	8,29	-	-	-
CPAC à observation	35 756 €	10,54	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	100 092 €	11,61	60 560 €	11 554 €	+23,6%
Taux d'actualisation : 0%					
PAC à observation	39 316 €	12,59	-	-	-
CPAC à observation	38 852 €	16,68	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	103 499 €	18,68	32 378 €	-16 628 €	-33,9%
Taux d'actualisation : 4,5%					
PAC à observation	35 391 €	7,38	-	-	-
CPAC à observation	35 034 €	9,28	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	99 364 €	10,17	72 237 €	23 230 €	+47,4%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/20

4.4.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 68 : Résultats de l'analyse d'incertitude relative aux hypothèses et choix de modélisation

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence					
PAC à observation	37 026 €	9,39	-		

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
CPAC à observation	36 633 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,45	49 007 €/QALY		
Rémission : 6 ans					
PAC à observation	35 593 €	10,02	-		
CPAC à observation	35 483 €	12,62	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	100 031 €	13,97	47 920 €/QALY	-1 087 €	-2,2%
Rémission : 7 ans					
PAC à observation	36 384 €	9,66	-		
CPAC à observation	36 111 €	12,35	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	100 596 €	13,69	48 070 €/QALY	-937 €	-1,9%
Pas de rémission					
PAC à observation	41 421 €	8,21	-		
CPAC à observation	40 717 €	11,26	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	105 248 €	12,42	55 826 €	6 819 €	+13,9%
Baisse d'efficacité de pembrolizumab à 1 an (fin de la durée de traitement)					
PAC à observation	37 026 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	102 398 €	12,30	404 115 €	355 109 €	+724,6%
Intensité de dose relative : 100% pour tous les traitements					
PAC à observation	37 506 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 955 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	103 286 €	13,45	50 417 €	1 411 €	+2,9%
Exclusion des Els en termes de coût et de désutilité					
PAC à observation	36 662 €	9,27	-		
CPAC à observation	30 629 €	12,00	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	94 441 €	13,29	49 122 €	116 €	+0,2%
Désutilités issues de la littérature					
PAC à observation	37 026 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,45	49 268 €	262 €	+0,5%
Utilisation de la distribution au stade métastatique de la KN-355 (administration de pembrolizumab à hauteur de [REDACTED] chez les patients CPS>10)					
PAC à observation	38 920 €	9,39	-		
CPAC à observation	37 902 €	12,14	Dominant		

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Pembrolizumab + CPAC	101 738 €	13,45	48 520 €	-486 €	-1,0%
Utilisation de la distribution de la source KANTAR au stade métastatique (administration de pembrolizumab à hauteur de [REDACTED] chez les patients CPS>10)					
PAC à observation	37 284 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 806 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 185 €	13,45	48 914 €	-93 €	-0,2%
Hypothèse : les rechutes arrivant au cours des 18 premiers mois sont toutes considérées métastatiques					
PAC à observation	36 785 €	9,32	-		
CPAC à observation	36 488 €	12,10	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	100 687 €	13,42	48 682 €	-325 €	-0,71%
Extrapolation paramétrique de la SSE : loi log-normale					
PAC à observation	39 265 €	8,33	-		
CPAC à observation	38 574 €	11,22	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	102 663 €	12,66	€ 44 768	-4 355 €	-8,9%
Caractéristiques : données françaises de l'essai KN-522					
PAC à observation	37 022 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 631 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 108 €	13,45	49 008 €	1 €	0,0%
Extrapolation paramétrique de la survie globale au stade métastatique : loi log-logistique					
PAC à observation	37 016 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 626 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 106 €	13,45	48 953 €	-54 €	-0,1%
Extrapolation paramétrique de la survie globale au stade métastatique : loi gamma généralisée					
PAC à observation	36 934 €	9,35	-		
CPAC à observation	36 571 €	12,11	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 081 €	13,44	48 533 €	-474 €	-1,0%
Extrapolation paramétrique de la durée de traitement : loi weibull (pembrolizumab + CPAC) et loi exponentielle					
PAC à observation	36 673 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 397 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 018 €	13,45	49 122 €	115 €	+0,2%
Extrapolation paramétrique de la durée de traitement : loi gamma généralisée pour tous					
PAC à observation	36 673 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 397 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 018 €	13,45	49 117 €	111 €	+0,2%

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Efficacité et distribution des traitements ultérieurs à partir de KN-522 uniquement					
PAC à observation	30 533 €	9,08	-		
CPAC à observation	32 280 €	11,93	613 €/QALY vs PAC	-	-
Pembrolizumab + CPAC	100 030 €	13,39	46 434 €/QALY vs CPAC	-2 572 € vs CPAC	-5,2% vs CPAC
Efficacité avec MA à polynôme fractionnaire					
PAC à observation	27 834 €	10,78	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,14	6 463 €/QALY vs PAC	-	-
Pembrolizumab + CPAC	99 564 €	13,86	36 517 €/QALY vs CPAC	-12 490 € vs CPAC	-25,5% vs CPAC
Efficacité de pembrolizumab + CPAC issue de KN-522 et efficacité de PAC issue de la MAR					
PAC à observation	37 026 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,14	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	100 544 €	13,67	41 857 €/QALY	-7 150 €	-14,6%
Utilités dépendantes du traitement					
PAC à observation	37 026 €	9,45	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,22	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,38	55 648 €/QALY	6 642 €	+13,6%
Utilité au stade loco-régional : borne inférieure de l'intervalle de confiance					
PAC à observation	37 026 €	9,37	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,13	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,45	48 886 €	-121 €	-0,2%
Utilité au stade loco-régional : borne supérieure de l'intervalle de confiance					
PAC à observation	37 026 €	9,40	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,15	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,46	49 128 €	122 €	+0,2%
Utilité au stade loco-régional équivalente au stade sans récurrence					
PAC à observation	37 026 €	9,41	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,15	Dominant		
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,46	49 143 €	136 €	+0,3%
Utilité au stade loco-régional : score du stade sans récurrence en année 1 et score du stade métastatique à partir de l'année 2					
PAC à observation	37 026 €	9,39	-		
CPAC à observation	36 633 €	12,14	Dominant		

Interventions	Coûts totaux	QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Pembrolizumab + CPAC	101 109 €	13,45	48 986 €	-21 €	0,0%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

4.4.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 69. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (analyse de référence)

Analyse principale – RDCR 49 007 €/QALY			Variation du RDCR associé à la		% variation du RDCR associé à la	
Variable	Référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
HR pembrolizumab +CPAC	0,6300	0,4820 ; 0,8234	32 395 €	129 946 €	-33,9%	+165,2%
Coût de traitement métastatique – bras CPAC	23 513 €	15 216 € ; 33 585 €	51 199 €	46 612 €	+4,5%	-4,9%
Désutilité liée à l'âge	-0,00003	-0,00005 ; -0,00002	51 435 €	47 019 €	+5,0%	-4,1%
Coût des Els – bras pembrolizumab + CPAC	6 601 €	4 272 € ; 9 429 €	47 357 €	51 277 €	-3,4%	+4,6%
Coût des Els – bras CPAC	5 982 €	3 871 € ; 8 545 €	50 732 €	47 180 €	+3,5%	-3,7%
Utilité état SSE	0,781	0,7691 ; 0,7926	50 140 €	48 173 €	+2,3%	-1,7%
Coût de traitement métastatique – rechallenge pembrolizumab + CPAC	20 383 €	13 191 € ; 29 115 €	48 258 €	50 183 €	-1,5%	+2,4%
Utilité état métastatique	0,6939	0,6459 ; 0,7399	48 545 €	49 699 €	-0,9%	+1,4%
% de rechutes locorégionales (après la 2ème année)	0,2676	0,1859 ; 0,3581	48 749 €	49 546 €	-0,5%	+1,1%
Coût d'administration	527,38 €	341,29 € ; 753,31 €	48 787 €	49 541 €	-0,4%	+1,1%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/20

Analyse probabiliste

Tableau 70 : Paramètres et distributions associées inclus dans l'ASP

Parameter	Distribu- tion	Base- case	SE	Alpha	Beta
Female weight (kg) - mean	Normal	69,65	0,48	-	-
Body surface area (m2) - mean	Normal	1,76	0,01	-	-
% transition from LR to DM	Beta	0,9000	NA	36,0000	4,0000
% LR among first EFS event (Year 1) - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,3654	NA	36,5385	63,4615
% DM among first EFS event (Year 1) - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,4808	NA	48,0769	51,9231
% LR among first EFS event (Year 2+) - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,2676	NA	26,7606	73,2394
% DM among first EFS event (Year 2+) - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,6338	NA	63,3803	36,6197
% received initial surgery - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,9800	NA	768,0000	16,0000
% received initial surgery - Pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,9770	NA	381,0000	9,0000
% received initial surgery - Pac + anthra + cyclo	Beta	0,9770	NA	381,0000	9,0000
% received radiation - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,7590	NA	583,0000	185,0000
% received radiation - Pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,7850	NA	299,0000	82,0000
% received radiation - Pac + anthra + cyclo	Beta	0,7850	NA	299,0000	82,0000
EFS HR - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl (Reference arm: Pac + carb + anthra + cycl > observation)	Lognormal (SE log scale)	0,6300	0,1366	-	-
EFS HR - Pac + anthra + cyclo > observation time-constant hr (Reference arm: Pac + carb + anthra + cycl)	Lognormal (SE log scale)	1,75	0,24	-	-
EFS HR - Pac+carb+veli->anthra+cyclo time-constant hr (Reference arm: Pac + carb + anthra + cycl)	Lognormal (SE log scale)	1,10	0,22	-	-
EF on treatment utility - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,7810	0,0060	3709,815	1040,2683
EF on treatment utility - Pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,7810	0,0060	3709,815	1040,2683
EF on treatment utility - Pac + anthra + cyclo	Beta	0,7810	0,0060	3709,815	1040,2683
LR utility - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,7140	0,0310	151,0047	60,4865
LR utility - Pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,7140	0,0310	151,0047	60,4865
LR utility - Pac + anthra + cyclo	Beta	0,7140	0,0310	151,0047	60,4865
DM utility - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,6939	0,0240	255,1844	112,5658
DM utility - Pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,6939	0,0240	255,1844	112,5658

DM utility - Pac + anthra + cyclo	Beta	0,6939	0,0240	255,1844	112,5658
Grade 3+ AE utility decrement - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,0370	0,0236	2,3320	60,6961
Grade 3+ AE utility decrement - Pac + carb + anthra + cycl	Beta	0,0370	0,0236	2,3320	60,6961
Grade 3+ AE utility decrement - Pac + anthra + cyclo	Beta	0,0370	0,0236	2,3320	60,6961
Age-adjusted disutility coeff - Age (years)	Normal	-0,0003	0,0001	-	-
Age-adjusted disutility coeff - Age2	Normal	-0,00003	0,00001	-	-
Age-adjusted disutility coeff - Male	Normal	0,0212	0,0042	-	-
TOT measures - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Override		KM estimate	NA	PSA inputs based on alternative values
TOT measures - Pac + carb + anthra + cycl	Override		KM estimate	NA	PSA inputs based on alternative values
Admin unit cost - Fixed administration	Gamma	527,38	105,48	25,00	21,10
Total metastatic treatment costs - rechallenge - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Gamma	20 383	4 077	25	815
Total metastatic treatment costs - Pac + carb + anthra + cycl	Gamma	23 513	4 703	25	941
Total metastatic treatment costs - Pac + anthra + cyclo	Gamma	23 513	4 703	25	941
Surgery cost	Gamma	3 445	689	25	138
Radiation cost	Gamma	303,65	60,73	25,00	12,15
Neo Adjuvant Patients	Gamma	43,33	8,67	25,00	1,73
Adjuvant Event-free (Year 1-3)	Gamma	34,73	6,95	25,00	1,39
Disease management costs in EF state (per week, year 4-5)	Gamma	2,82	0,56	25,00	0,11
Disease management costs in EF state (per week, year 6-10)	Gamma	0,5895	0,1179	25,0000	0,0236
Disease management costs in EF state (per week, year 11+)	Gamma	0,5895	0,1179	25,0000	0,0236
Disease management costs in LR state subsequent week (per week for year <1)	Gamma	36,98	7,40	25,00	1,48
Disease management costs in LR state subsequent week (per week for year >1)	Gamma	34,73	41,68	0,69	50,02
Disease management costs in DM state subsequent week (per week)	Gamma	36,98	7,40	25,00	1,48
Terminal care costs from EF or LR to death (one-off)	Gamma	7 118	1 424	25	285
Terminal care costs from DM to death (one-off)	Gamma	7 118	1 424	25	285

AE costs - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Gamma	6 601	1 320	25	264
AE costs - Pac + carb + anthra + cycl	Gamma	5 982	1 196	25	239
AE costs - Pac + anthra + cyclo	Gamma	364,21	72,84	25	14,57
Chronic AE costs - Pembrolizumab + pac + carb + anthra + cycl	Gamma	0,9128	0,1826	25	0,0365
Chronic AE costs - Pac + carb + anthra + cycl	Gamma	0,2247	0,0449	25	0,0090
Chronic AE costs - Pac + anthra + cyclo	Gamma	0,00000	0,000	NA	NA

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/20

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

5.1. Présentation de la méthodologie

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

Population d'analyse et population cible

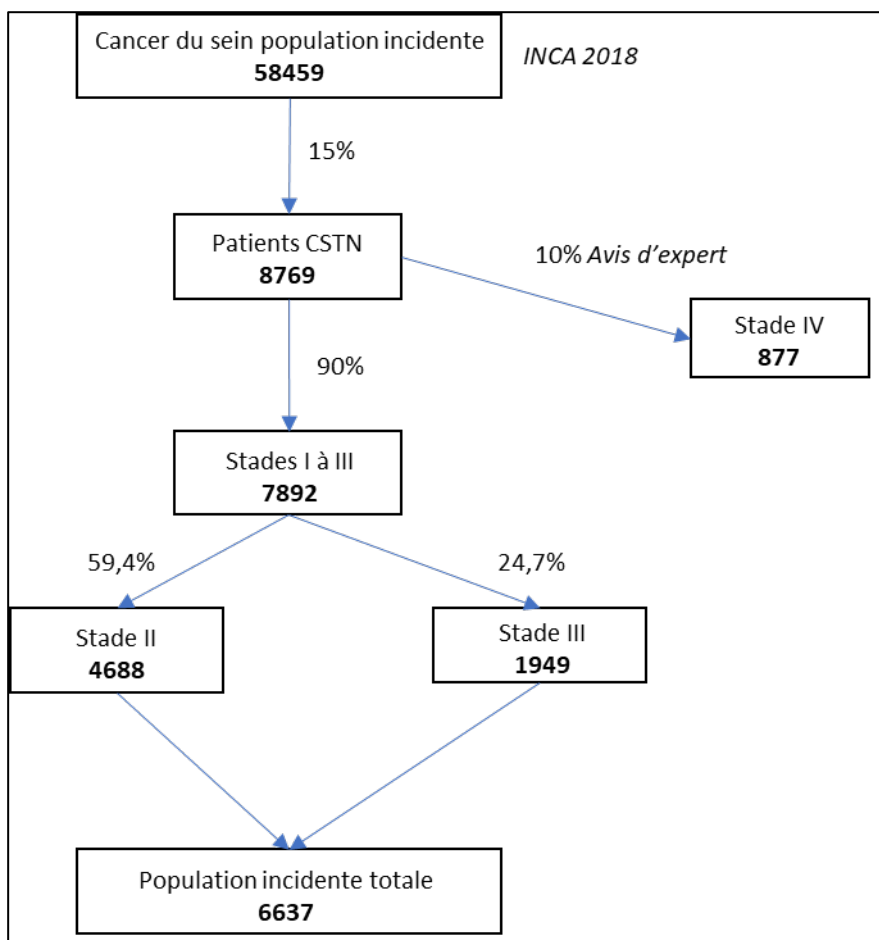
La population cible de pembrolizumab dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints d'un CSTN localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence. Selon la classification de l'Union for International Cancer Control, il s'agit des patients de stades II et III, correspondant aux stades T1c, N1-N2, ou T2-3, N0-N2 ou T4a-d, N0-N2.

Selon les derniers chiffres de l'INCa (Defossez et al. 2019), l'incidence du cancer du sein en France est estimée à 58 459 personnes par an en 2018, parmi lesquels, 15% sont des cancers du sein triple négatif, soit 8 769 patients (Foulkes et al. 2010).

Au diagnostic, 90% des patients ont un stade localisé ou localement avancé (correspondant aux stades I, II et III), soit 7 892 patients. Parmi ces patients, 15,9% sont diagnostiqués à un stade I (n=1 255), 59,4% à un stade II (n=4 688) et 24,7% à un stade III (n=1 949) selon l'étude de marché KANTAR réalisée par BMS.

Ainsi, le nombre de patients avec un cancer du sein triple négatif localement avancé, ou de stade précoce à haut risque de récurrence (stades II et III) peut être estimé à 6 637 nouveaux patients par an (n=4 688 + 1 949) pour l'année 2018. En comptant un taux d'accroissement annuel de la population de 0,60%, ceci permet d'estimer une population de 6 798 patients pour l'année 2022.

Figure 25 : Représentation graphique du calcul de la population cible



Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Cette population cible incidente est supposée croissante sur l'horizon temporel considéré, compte-tenu du taux d'évolution annuel de l'incidence du cancer du sein renseignée par l'INCa, estimée à +0,6% par an. Ainsi, en projetant la population cible pour l'année 2018, jusqu'à l'année de démarrage de l'analyse d'impact budgétaire (i.e. en 2022, soit $6\,637 \cdot (1+0,6\%)^4$) et sur tout l'horizon temporel considéré, il est considéré dans le modèle 6 798 patients en année 1, 6 839 patients en année 2 ; 6 880 en année 3, 6 921 en année 4 et 6 962 en année 5.

Aussi, afin de simuler un impact budgétaire qui soit cohérent avec l'entrée progressive des patients au cours de l'année calendaire pour chacune des cohortes incidentes définies en année 1 à 5, le nombre de patients qui entrent dans le modèle pour chaque année calendaire est défini par trimestre. Dans l'analyse de référence, il est fait l'hypothèse que les cohortes incidentes se répartissent de manière linéaire au cours de chaque trimestre.

Tableau 71 : Population cible de l'AIB – par trimestre (avec arrondi)

Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Trimestre 1	1 699	1 710	1 720	1 730	1 741
Trimestre 2	1 699	1 710	1 720	1 730	1 741
Trimestre 3	1 699	1 710	1 720	1 730	1 741
Trimestre 4	1 699	1 710	1 720	1 730	1 741
Total	6 798	6 839	6 880	6 921	6 962

*La colonne total considère l'addition des estimations exactes par trimestre, incluant les décimales : 1 699,47 par trimestre en année 1, 1 709,7 par trimestre en année 2, 1 719,9 par trimestre en année 3, 1 730,2 par trimestre en année 4, 1 740,6 par trimestre en année 5.

5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 26 : Description de l'analyse d'impact budgétaire

	Scénario « sans »	Scénario « avec »
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence	
Options thérapeutiques incluses	<ul style="list-style-type: none"> Taxane + anthracyclines + cyclophosphamide en néo-adjuvant Taxane + anthracyclines + cyclophosphamide + carboplatine en néo-adjuvant 	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab + chimiothérapie en néo-adjuvant + pembrolizumab en adjuvant Taxane + anthracyclines + cyclophosphamide en néo-adjuvant Taxane + anthracyclines + cyclophosphamide + carboplatine en néo adju.
Parts de marché considérées	Parts de marché issues de l'étude oncologie Cerner Enviza	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (c.f. section
Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> Acquisition du traitement Administration du traitement Transport Prise en charge des EI, Prise en charge des récurrences Suivi de la maladie Lignes de traitements ultérieures ; Fin de vie. 	<ul style="list-style-type: none"> Acquisition du traitement Administration du traitement Transport Prise en charge des EI, Prise en charge des récurrences Suivi de la maladie Lignes de traitements ultérieures ; Fin de vie.

Différentiel de coût :
Impact budgétaire lié à l'arrivée de pembrolizumab en tant que traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou précoce à haut risque de récurrence

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 72 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans PEMBROLIZUMAB

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO SANS PEMBROLIZUMAB						
PAC						

Acquisition	0	0	0	0	0	0
Administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Événements indésirables	1 630 528	1 537 792	1 443 884	1 348 794	1 252 511	7 213 510
Prise en charge de la maladie	23 866 754	30 306 843	37 488 511	38 944 872	37 040 679	167 647 659
Traitements post-progression	3 098 373	12 634 491	18 786 519	23 017 919	25 893 867	83 431 169
Décès	84 500	618 607	1 446 195	2 288 424	3 027 430	7 465 156
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████
CPAC						
Acquisition	0	0	0	0	0	0
Administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Événements indésirables	6 457 038	8 134 052	9 834 476	11 558 529	13 306 434	49 290 528
Prise en charge de la maladie	5 966 689	9 452 488	13 759 028	17 371 629	20 482 293	67 032 127
Traitements post-progression	774 593	3 402 135	5 949 906	8 570 579	11 292 589	29 989 803
Décès	21 125	161 293	417 266	745 323	1 121 860	2 466 867
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Tableau 73 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec PEMBROLIZUMAB

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO AVEC PEMBROLIZUMAB						
Pembrolizumab +/- CPAC						
Acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Événements indésirables	15 841 720	17 174 079	18 902 753	19 162 223	19 423 250	90 504 025
Prise en charge de la maladie	12 754 919	15 876 560	17 334 421	17 641 592	17 748 469	81 355 962

Traitements post-progression	849 581	3 780 558	6 046 411	8 095 498	9 906 332	28 678 380
Décès	127 851	600 431	972 321	1 244 249	1 542 877	4 487 729
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████
PAC						
Acquisition	█	█	█	█	█	█
Administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Événements indésirables	929 401	830 408	721 942	674 397	626 255	3 782 404
Prise en charge de la maladie	13 604 050	16 599 621	19 668 397	20 078 593	18 712 681	88 663 342
Traitements post-progression	1 766 073	7 113 995	10 241 458	12 144 020	13 452 121	44 717 668
Décès	48 165	350 215	803 845	1 241 682	1 610 148	4 054 056
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████
CPAC						
Acquisition	█	█	█	█	█	█
Administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Événements indésirables	3 680 512	4 392 818	4 918 961	5 780 988	6 654 940	25 428 219
Prise en charge de la maladie	3 401 013	5 162 825	7 135 063	8 865 647	10 301 207	34 865 754
Traitements post-progression	441 518	1 909 996	3 217 536	4 465 693	5 789 451	15 824 194
Décès	12 041	91 140	230 514	399 742	587 954	1 321 391
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Impact budgétaire

Tableau 74 : Impact budgétaire (en €) décomposé par postes de coûts et par traitement

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Pembrolizumab + CPAC						
Acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Événements indésirables	15 841 720	17 174 079	18 902 753	19 162 223	19 423 250	90 504 025
Prise en charge de la maladie	12 754 919	15 876 560	17 334 421	17 641 592	17 748 469	81 355 962
Traitements post-progression	849 581	3 780 558	6 046 411	8 095 498	9 906 332	28 678 380
Décès	127 851	600 431	972 321	1 244 249	1 542 877	4 487 729
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
PAC						
Acquisition	█	█	█	█	█	█
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Événements indésirables	-701 127	-707 384	-721 942	-674 397	-626 255	-3 431 106
Prise en charge de la maladie	-10 262 704	-13 707 222	-17 820 114	-18 866 279	-18 327 998	-78 984 318
Traitements post-progression	-1 332 300	-5 520 496	-8 545 061	-10 873 899	-12 441 745	-38 713 501
Décès	-36 335	-268 392	-642 349	-1 046 741	-1 417 282	-3 411 100
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
CPAC						
Acquisition	█	█	█	█	█	█
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Événements indésirables	-2 776 526	-3 741 234	-4 915 514	-5 777 541	-6 651 493	-23 862 309
Prise en charge de la maladie	-2 565 676	-4 289 663	-6 623 965	-8 505 982	-10 181 086	-32 166 373
Traitements post-progression	-333 075	-1 492 140	-2 732 370	-4 104 886	-5 503 138	-14 165 609
Décès	-9 084	-70 153	-186 752	-345 580	-533 907	-1 145 476
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

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

Analyse déterministe

Tableau 75 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres

Paramètres	IB avec valeur min (€)	IB avec valeur max (€)	% variation par rapport à l'AR	
Estimation de la durée du traitement néo-adjuvant (IC95%)	██████████	██████████	-1,08%	1,24%
Coût des Els (+/- 10%)	██████████	██████████	-0,58%	0,58%
Coût unitaire d'administration (+/- 10%)	██████████	██████████	-0,43%	0,43%
Coût ultérieur total (+/- 10%)	██████████	██████████	0,18%	-0,18%
Coût de suivi dans l'état récidive métastatique (+/- 10%)	██████████	██████████	0,03%	-0,03%
Coût de suivi dans l'état récidive locorégionale (+/- 10%)	██████████	██████████	0,01%	-0,01%
Coût de suivi par mois (+/- 10%)	██████████	██████████	0,00%	0,00%
Coût des soins palliatifs (+/- 10%)	██████████	██████████	0,00%	0,00%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Analyse en scénario

Tableau 76 : Résultats des analyses de scénario sur l'inclusion des EI et sur la population cible (en €)

Paramètre	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire cumulé à 5 ans	Variation de l'impact budgétaire
Caractéristiques patients	Patients français de KN-522	██████████	-
Extrapolation de la survie post-progression	Utilisation de la KN-522 pour extrapoler la survie post-progression et pour la distribution des traitements au stade métastatique	██████████	+0,9%
Prise en charge au stade métastatique	Utilisation de pembrolizumab à hauteur de ██████ au stade métastatique chez les patients CPS >10 (conformément au dossier déposé à la HAS) et utilisation de la répartition des traitements de l'essai KEYNOTE-355 pour le reste des patients.	██████████	+0,9%
	Utilisation de pembrolizumab à hauteur de ██████ au stade métastatique chez les patients CPS >10 (conformément au dossier déposé à la HAS) et utilisation de la répartition des traitements de l'essai KANTAR pour le reste des patients.	██████████	+0,0%
Récidives	Les récurrences arrivant au cours des 18 premiers mois sont toutes considérées métastatiques	██████████	-0,1%
Évènements indésirables	Non prise en compte	██████████	-5,8%
Population cible	Borne basse		
	6 118 en année 1		
	6 155 en année 2	██████████	-10%
	6 192 en année 3		
	6 229 en année 4		

	6 266 en année 5		
	Borne haute		
	7 478 en année 1		
	7 523 en année 2		
	7 568 en année 3		+10%
	7 613 en année 4		
	7 658 en année 5		
Parts de marché	█ de parts de marché de l'année 1 à l'année 5	█	-9,7%
	█ de parts de marché de l'année 1 puis █ de l'année 2 à 5 pour pembrolizumab	█	+1,8%
Intensité de Dose Relative	Prise en compte de 100% de la dose	█	+8,4%

Source : Rapport technique de l'industriel du 07/03/2023

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	98
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	99

Annexe 1. Documents supportsa

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 07/06/2022 puis version actualisée le 07/03/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (version du 07/06/2022 puis actualisée le 07/03/2023) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 07/06/2022 puis actualisée le 07/03/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 07/06/2022 puis actualisée le 07/03/2023) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 07/06/2022 puis actualisée le 07/03/2023) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 20/02/2023

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.
- Documents supports (étude de marché, rapport de la MAR et sur l'analyse des utilités, compte-rendu des comités scientifiques, réponses aux questionnaires sur la prise en charge de la maladie etc.)

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 n'a pas sollicité un échange lors du groupe technique.

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 – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

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

Tableau 1 Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question(s)
Analyse d'efficience		
Comparateur : non prise en compte de certaines chimiothérapies	Documenter et discuter de la composition du groupe Taxane + Anthra +/- 5FU & Cyclo dans l'étude Cerner Enviza	Q2
Comparateur : non prise en compte des traitements adjuvants (capécitabine et olaparib)	Justifier l'exclusion des traitements adjuvants, et les inclure en analyse de référence le cas échéant	Q3
Population simulée : comparaison avec la population de l'étude Cerner Enviza et les patients français inclus dans KN-522	Documenter et discuter de la transposabilité de la population simulée et des résultats de l'essai à la pratique courante française	Q5
Méta-analyse en réseau : absence de présentation de la méthode réalisée	Présenter et justifier davantage la méthode mise en œuvre pour la comparaison indirecte	Q6
Estimation des effets traitements relatifs : modélisation indépendante des courbes de Kaplan-Meier de KN-522, autre méthode pour le comparateur PAC (HR de la comparaison indirecte)	Méthode homogène entre les différents comparateurs en analyse de référence : application des effets traitements relatifs estimés au moyen de la comparaison indirecte (dont la méthode aura été ajustée en fonction de la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour chaque comparateur)	Q7
Estimation des distributions sous-jacents à la « SSE » et des probabilités de transition dans l'état « récurrence locorégionale » et « récurrence métastatique » : méthode insuffisamment décrite et justifiée	Étayer l'estimation des distributions et des probabilités de transition pour toutes les options comparées Discuter de la plausibilité clinique et de la robustesse des approches retenues	Q9 à Q19
Traitements après récurrence locorégionale : aucun traitement considéré	Discuter de la validité de cette approche, le cas échéant modifier l'analyse de référence.	Q29
Analyse de sensibilité déterministe : analyse partielle	Tester les paramètres d'efficacité relatifs et les durées de traitement	Q37
Analyse de sensibilité probabiliste : méthode non décrite	Présenter la méthode, les variables incluses et leur distribution.	Q38
Analyse d'impact budgétaire		

Comparateurs : non prise en compte de certains comparateurs	Discuter des options comparées en cohérence avec l'analyse d'efficience	Q42
Analyse de sensibilité déterministe : analyse partielle	Tester les paramètres d'efficacité relatifs et les durées de traitement en cohérence avec l'analyse d'efficience	Q44

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 2 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 2 Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Horizon temporel : 30 ans avec analyses complètes (ASD et ASP)	Q4
Application d'une valeur d'utilité spécifique au traitement issue de KN-522	Q23
Application d'un score d'utilité dans l'état récidive loco-régionale issu de la littérature	Q24
Répartition des traitements de la rechute métastatique issue de KN-355 et/ ou d'une source alternative	Q31
Présentation d'autre scénario testant l'effet traitement du pembrolizumab au cours du temps	Q39

CONTEXTE

1. Pouvez-vous indiquer les chiffres d'affaires annuels attendus à 2 ans (en précisant HT et TTC) pour l'ensemble des indications et l'indication évaluée ? Et préciser si la dépense moyenne par patient est exprimée en HT ou en TTC ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

Comparateurs

2. Pouvez-vous détailler la répartition des traitements néo-adjuvants du groupe Taxane + Anthra +/- 5FU & Cyclo dans l'étude Cerner Enviza (Figure 1 p/27) ? Et justifier le choix des comparateurs retenus dans la modélisation au regard de l'efficacité et de la tolérance des autres protocoles observés dans l'étude de marché ?
3. Les options thérapeutiques disponibles en phase adjuvante n'ont pas été considérées. Pouvez-vous détailler davantage les modalités de traitement du CSTN en adjuvant et préciser les arguments soutenant l'exclusion (ex : taux d'utilisation, faisabilité d'une comparaison indirecte) :
 - De la capécitabine pour les patients n'atteignant pas une réponse histologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante (étude CIBOMA Lluch A et al. 2020 et l'étude CREATE-X Zujewski JA et al. 2017) ?
 - Et de l'olaparib indiqué dans le sous-groupe de patients avec une mutation germinale de BRCA ?

Explication : D'après les éléments partagés dans le rapport technique d'analyse d'impact budgétaire (AIB) l'administration d'un traitement adjuvant concernerait près de 25% des patients (p/28).

En l'absence d'une intégration de tous les comparateurs pertinents dans l'analyse de référence, il est préférable de retenir en analyse de référence une hypothèse conservatrice et/ou de présenter des analyses exploratoires. A minima une discussion de l'incertitude sur le panier des comparateurs formant la frontière d'efficacité est attendue.

Horizon temporel

4. Pouvez-vous fournir des analyses complètes (y compris des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste) à un horizon temporel de 30 ans au regard de l'espérance de vie estimée des patients et de l'incertitude générée par les extrapolations à long terme des données de survie sans événement (SSE) et de survie post-récidive (SPR) issues de KN-522 ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Pouvez-vous mobiliser les données de l'accès précoce de pembrolizumab accordé le 15/03/2022, afin de discuter de la transposabilité de la population simulée (patients inclus dans l'essai KN-522) à la population d'analyse c'est-à-dire la population française susceptible d'être traitée dans l'indication visée, notamment vis-à-vis du score ECOG >1, de la classification TNM, et de l'âge des patients ?

Estimation des effets traitements

D'une façon générale, l'information transmise dans le rapport technique est très insuffisante pour pouvoir juger de la qualité de la comparaison indirecte et de la méthode d'estimation des effets traitements relatifs adoptée.

6. Il est attendu une présentation de la méthode de réalisation de la comparaison indirecte et ses résultats dans le rapport technique (en plus du document en anglais fourni en Annexe). Une attention particulière est attendue sur les points suivants :
 - Présentation et comparaison des principales caractéristiques et résultats des essais retenus et analyse critique de leur qualité (présence de biais) ;
 - **Justification du choix du réseau retenu au regard des autres options thérapeutiques disponibles (cf. Q2) ;**
 - Évaluation de l'hypothèse de transitivité et de cohérence des estimations par des méthodes appropriées ;
 - Identification des potentielles covariables d'interaction avec l'effet traitement et des facteurs de confusions, présentation de la répartition des covariables d'interaction dans les essais inclus, mise en œuvre de méthode statistique pour gérer ces éventuels déséquilibres ;
 - Présentation et justification de la méthode utilisée (modèle à effets fixes/ aléatoires, lois de distributions a priori choisies, paramètres de simulation, nombre de simulations, tests de convergence réalisés, ajustement statistique pour sélectionner le modèle) ;
 - Présentation et interprétation des résultats des comparaisons du réseau avec une mesure de l'incertitude, pour chaque critère évalué.

7. L'intégration dans le modèle de l'efficacité des options comparées à partir des résultats de la méta-analyse en réseau (MAR) n'est pas explicite et semble hétérogène entre les comparateurs :

- Le HR de la MAR (issu d'un modèle à polynôme fractionnaire à risque constant) a été appliqué à la fonction paramétrique retenue pour extrapoler la SSE de CPAC pour estimer la courbe de PAC.
- Concernant la comparaison de pembrolizumab + CPAC versus CPAC, sauf erreur, il semble que les résultats de la MAR n'aient pas été utilisés, mais qu'une extrapolation paramétrique indépendante des courbes de KM de la SSE de l'essai KEYNOTE-522 ait été menée.

Cette méthode n'est pas acceptable. Les effets traitements relatifs doivent être estimés via une seule et même comparaison indirecte intégrant tous les traitements pris en compte dans le modèle. Une méthode homogène est attendue pour l'ensemble des traitements comparés dans l'analyse de référence.

Explication : Il est attendu l'utilisation d'une méthode appropriée pour introduire les HR estimés par la MAR en fonction du temps selon la vérification ou non de l'hypothèse de proportionnalité des risques qui doit être discutée pour chaque comparateur. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, d'autres modèles doivent être testés et retenus en analyse de référence : modèle à polynômes fractionnaires, modèle estimant des HR par phase de temps etc. Une méthode appropriée et identique pour tous les comparateurs doit être adoptée en analyse de référence. Des analyses de sensibilités peuvent être proposées.

L'hypothèse de proportionnalité des risques n'ayant pas été considérée comme vérifiée pour les courbes de SSE de pembrolizumab + CPAC versus CPAC dans l'essai KN-552, l'estimation de l'effet traitement de pembrolizumab à partir de la méthode des polynômes fractionnaires devrait être privilégiée.

Hypothèse de guérison en l'absence de récurrence à 5 ans

8. Pouvez-vous discuter de la robustesse de l'hypothèse de guérison définitive en l'absence de récurrence à 5 ans dans l'état SSE, l'étude BrighTNess ayant un suivi maximal à 6 ans et l'étude de Walsh et al. ayant une durée médiane de suivi de 43 mois ? Par ailleurs, il est attendu une discussion sur le nombre de patients à risque et sur les censures (fin de suivi ou non).

Estimation des probabilités de transition

D'une façon générale, une présentation des données cliniques extraites du CSR et de leur traitement avant intégration dans la modélisation est attendue dans le rapport technique. Les effectifs sur lesquels sont estimés les probabilités de transition devraient être présentés à chaque fois ainsi qu'une discussion sur la maturité des données au regard des événements attendus. Enfin une présentation plus claire de la méthode d'estimation des probabilités de transition du comparateur externe PAC est nécessaire.

Probabilité de transition de l'état SSE : application de distribution de survenue d'événement sous-jacent à la courbe de SSE

9. Pouvez-vous discuter la validité de l'approche retenue pour estimer les probabilités de transition des patients qui ne restent pas dans l'état SSE compte-tenu de la maturité des données observées dans l'essai clinique sur les événements d'intérêt ?

10. Pouvez-vous étayer la méthode de calcul des distributions d'événements parmi les sorties depuis l'état SSE sur les 2 périodes (tableau 21 p/86) ?
11. Pouvez-vous présenter l'évolution de la répartition des événements sous-jacents à la SSE au cours du temps dans l'essai KN-522 ? Puis discuter de la plausibilité d'appliquer des distributions constantes après 2 ans ?
12. Pouvez-vous justifier le fait de prendre en compte la même répartition d'événements sous-jacents post-SSE (LR, RM, décès) pour CPAC et PAC, ne reflétant ainsi pas les proportions observées dans l'essai BrightNess après la mise en œuvre d'un ajustement via une comparaison indirecte ?
13. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique d'appliquer un taux de décès au stade SSE issu de l'essai KN-522 et selon le traitement jusqu'à 5 ans (et non de la population générale) ? La présentation des causes de décès dans l'essai KN-522 serait utile.

Probabilité de transition de l'état récidive loco-régionale à l'état récidive métastatique ou décès

14. Pouvez-vous discuter la validité de l'approche retenue pour estimer les probabilités de transition des patients qui ne restent pas dans l'état « récidive loco-régionale » vers la « récidive métastatique » et vers le « décès » à partir de l'étude KN-522 compte-tenu de l'objectif et des critères de jugement de l'étude KN-522 (i.e survie post récidive) et de la maturité des données observées dans l'essai clinique sur les événements d'intérêt.
15. Pouvez-vous étayer la méthode de calcul des probabilités de transition (Tableau 22 p/88) ? Et clarifier la méthode d'estimation des probabilités de transition du comparateur externe PAC ?
16. Le choix de la distribution exponentielle pour modéliser la transition de l'état « récidive locorégionale » vers les états « décès » ou « récidive métastatique » n'est pas suffisamment justifiée. Au regard du rapport d'expert présenté en Annexe 1, il est attendu une discussion sur la plausibilité clinique d'appliquer un risque constant dans le temps de transition entre ces états. Pouvez-vous également présenter la courbe de risque instantanée de progression ou de décès afin de décrire l'évolution monotone ou non-monotone du risque ?

Explication : Dans l'Annexe 1, le rapport d'expert mentionne qu'il existe une différence de pronostic selon le délai entre la chirurgie et la récidive locorégionale.

17. Pouvez-vous discuter la plausibilité clinique d'appliquer un taux de décès au stade récidive locorégionale issu de l'essai KN-522 et non de la population générale ?

Probabilité de transition dans l'état récidive métastatique

18. La survie globale (SG) post-récidive métastatique a été estimée à partir des données de l'essai KN-355 qui a inclus des patients en rechute locale (68%) et présentant un cancer du sein métastatique de novo (32%). Et la majorité des patients exprimaient le PD-L1 (dont 38% avec un CPS ≥ 10), alors que l'indication revendiquée en adjuvant ne sélectionne pas les patients selon le statut CPS. Au regard des différences de populations entre KN-522 et KN-355 pouvez-vous davantage discuter de l'impact sur le RDCR de l'utilisation de la SG de la population CPS ≥ 10 de l'essai KN-355 pour extrapoler la survie post-récidive métastatique dans le modèle ?

19. Afin de modéliser la SG des traitements dans l'état métastatique, les moyennes de SG issues de l'extrapolation par une distribution log-normale ont été transformées en loi exponentielle afin d'obtenir des risques constants et d'éviter l'implémentation d'états tunnels.

- **Pouvez-vous préciser les arguments justifiant le modèle retenu alors que d'autre type de modélisation aurait permis une plus grande flexibilité dans le choix de la distribution paramétrique ? En quoi l'approche retenue reste tout aussi plausible et robuste que celle non retenue (cette question s'applique aussi à la Q16) ?**
- **Pouvez-vous détailler la méthode employée pour transformer les SG moyennes issues de l'extrapolation par loi log-normale en loi exponentielle ?**
- **Pouvez-vous discuter de l'ampleur de l'incertitude entourant l'application d'un risque constant de décès ?**

Évènements intercurrents

- 20.** Pouvez-vous présenter la fréquence des évènements indésirables (EI) retenus dans la modélisation (en nombre d'évènements et non en nombre de patients) par rapport au total observés dans l'essai ?
- 21.** Au stade métastatique, pouvez-vous discuter le choix de ne pas intégrer l'impact lié aux EI des traitements ultérieurs en termes de coût et de désutilité ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

- 22.** D'une manière générale, dans la rédaction de cette section, il est attendu une harmonisation entre les informations communiquées dans le rapport technique et l'annexe fournie. Veuillez nous fournir la spécification de tous les modèles estimés en justifiant les variables incluses et en précisant les indicateurs utilisés pour sélectionner le modèle retenu ?
- 23.** Un score d'utilité par état de santé et indépendant du traitement reçu a été considéré en analyse de référence. Bien que les données de qualité de vie soient exploratoires, pouvez-vous commenter les scores d'utilité légèrement (mais systématiquement) inférieurs dans le bras pembrolizumab ? Et présenter à titre informatif, une analyse de sensibilité testant un score d'utilité distinct selon le traitement ?
- 24.** Il est précisé que seules 45 récurrences loco-régionales sont observées dans l'essai KN-522. Pouvez-vous discuter de la robustesse des données d'utilité intégrées pour cet état de santé et indiquer si des données issues de la littérature peuvent venir étayer ces scores ? Dans le cas contraire, des analyses de sensibilité sont attendues.
- 25.** La désutilité associée aux EI est une désutilité moyenne et non spécifique à chaque EI estimée à partir de l'essai KN-522. Cette méthode est valide uniquement si la collecte des questionnaires de qualité de vie a bien été réalisée au moment de la survenue des EI retenus. Pouvez-vous apporter des éléments de discussion sur ce point ? De plus, l'utilisation d'une désutilité moyenne, renvoie à la nature des EI, il convient de s'assurer que l'éventuelle gravité plus importante d'évènements moins fréquents ne viendrait pas inverser la désutilité totale associée

aux EI. Pouvez-vous discuter que la fréquence des EI pris en compte ne soit pas favorable au produit au regard de la désutilité associée ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

26. Pouvez-vous nous préciser les modalités d'exercice et le type d'activité des experts cliniciens sollicités dans le conseil scientifique (cf. annexe 13 du guide méthodologique HAS) ? Pouvez-vous fournir les réponses des 3 experts cliniciens sollicités pour informer la prise en charge du CSTN, en précisant la méthodologie adoptée pour consolider les retours en cas de réponses différentes ?
27. Veuillez justifier l'hypothèse d'une durée de traitement équivalente entre CPAC et PAC issue des données observées dans KN-522 ? Il est attendu une comparaison de la durée de traitement simulée pour PAC à celle observée dans BrighTNess.
28. Pouvez-vous fournir un tableau synthétisant les coûts par cycle, pour chaque poste de coût, état de santé et par traitement ?

Traitements après récurrence locorégionale

29. **Pour les patients en rechute loco-régionale, seul un coût de suivi spécifique semble être appliqué (p/131). Pouvez-vous préciser l'argumentaire sur lequel repose l'absence de prise en compte d'une nouvelle chirurgie ou de la radiothérapie lors d'une récurrence loco-régionale ?**

Traitements après récurrence métastatique

30. **Pouvez-vous discuter de la transposabilité des traitements reçus dans KN-355 (et KN-522) à la pratique courante notamment vis-à-vis de l'utilisation du bévacizumab + paclitaxel, du sacituzumab govitecanet des inhibiteurs de PARP disponibles ? Une discussion sur l'impact des différences sur les résultats de l'analyse d'efficacité en termes d'efficacité et de coût est attendue.**
31. En cas de différence significative, pouvez-vous tester une répartition des traitements à partir d'une source alternative (modélisation uniquement de l'impact sur les coûts) ? Et présenter une analyse de sensibilité dans laquelle la répartition des traitements de l'essai KN-355 est utilisée ?
32. **Pouvez-vous clarifier comment ont été estimées les durées de traitement au stade métastatique en 1ère ligne et pour les lignes ultérieures (jusqu'à progression ou TTD) ?**

VALIDATION

33. La présentation de la validité interne des données de SSE n'a pas été évaluée. Pouvez-vous nous fournir ces résultats ?
34. Veuillez commenter la proportion totale simulée de patients guérie pour chacune des options ? Est-ce cohérent avec les données de long terme disponibles pour PAC (le tableau 68 p/140 ne concerne que CPAC) ?
35. Pouvez-vous proposer un exercice de validation externe de la survie après récurrence loco-régionale ?

36. Pouvez-vous proposer un exercice de validation croisée avec les analyses économiques de pembrolizumab déposées auprès des agences HTA (NICE, CADTH) en décrivant les choix méthodologiques retenus et les principaux résultats ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

37. Les ASD sont partielles et doivent être complétées de sorte à intégrer l'ensemble des paramètres d'intérêt notamment les paramètres d'efficacité relatifs entre les différents traitements comparés et les durées de traitement (qui sont pourtant des paramètres centraux de l'analyse).
38. Aucune description de l'ASP n'a été présentée. Ceci n'est pas acceptable et ne permet pas d'interpréter la courbe d'acceptabilité multi-options fournie. Veuillez décrire la méthode utilisée pour la réalisation de l'ASP, en détaillant les paramètres inclus et leur distribution. Tous les paramètres d'intérêt devront être testés notamment sur l'efficacité et les durées de traitement.
39. Pouvez-vous expliciter comment est intégrée l'hypothèse d'un effet traitement décroissant dans la modélisation après 4 ans ? Et fournir d'autres analyses explorant l'incertitude autour du maintien de l'effet traitement (Cf. guide méthodologique) ?
40. Concernant les résultats de l'analyse de sensibilité sur les scores d'utilité :
- Sauf erreur, le résultat du scénario testant l'utilité de l'essai KN-522 en appliquant le set de valeurs françaises pour l'EQ-5D-5L n'a pas été présenté. Pouvez-vous l'indiquer ?
 - Un résultat différent de celui indiqué dans le rapport technique pour le scénario testant l'exclusion des EI en termes de coût et de désutilité a été retrouvé (40 525 €/QALY versus 39 784 €/QALY dans le rapport). Pouvez-vous indiquer quel est le résultat correct ?
 - Pouvez-vous clarifier comment réaliser dans l'Excel le scénario testant les désutilités issues de la littérature ?

PRESENTATION DES RESULTATS

41. Pouvez-vous présenter :
- les traces de Markov graphiquement pour chacun des comparateurs ?
 - la répartition des patients dans les différents états de santé du modèle pour chaque bras de traitements : à 1 an, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 30 ans, 40 ans ?

ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

COMPARATEUR

42. En cohérence avec l'analyse d'efficience, une attention particulière devra être apportée pour justifier les comparateurs retenus dans l'analyse d'impact budgétaire. L'impact de l'arrivée du pembrolizumab sur l'utilisation des traitements en adjuvant devra être discutée et/ou testée dans une analyse de sensibilité en scénario à partir d'hypothèse de prix et d'efficacité le cas échéant ?

PARTS DE MARCHÉ

43. Au regard de l'allure de la droite (Figure 3 p/27) et de la proportion maximale de patients traités en adjuvant (75%), pouvez-vous étayer l'hypothèse d'une [REDACTED] des parts de marché de pembrolizumab dès l'année 2 ?

ANALYSE DE SENSIBILITE

44. Pouvez-vous introduire dans les analyses de sensibilité une exploration de l'incertitude entourant les paramètres cliniques mobilisés dans l'AIB et en cohérence avec les modifications apportées dans l'analyse d'efficience ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Analyses en sous-groupes de la SSE (Analyse en ITT - Date de gel de la base : 23/03/2021) – Étude KEYNOTE-522	35
Figure 2 : Répartition des traitements néo-adjuvant (étude Cerner Enviza) N=253 patients	35
Figure 3 - Structure du modèle	36
Figure 4: Intégration des données cliniques dans le modèle	37
Figure 5. Réseau connecté de la MAR sur le critère SSE	38
Figure 6 : Graphes des Log(log(-S(t)))	39
Figure 7 : Graphes des résidus de Schoenfeld	40
Figure 8 : Courbes de survie sans événement du bras CPAC extrapolées	43
Figure 9 : Incidence cumulée dans les états de sortie de la SSE – KN-522	44
Figure 10 : Survie sans événement dans l'essai BrighTNess	45
Figure 11 : Survies à long terme. Walsh et al. Breast Cancer Research and Treatment 2019	46
Figure 12 : Survie sans événement à long terme à la suite d'un cancer du sein précoce triple négatif – Dent et al 2007 (N=180)	47
Figure 13 : Risque de récurrence - Dent et al. 2007	47
Figure 14 : Courbes de survie post-récurrence locorégionale de pembrolizumab + chimiothérapie et la chimiothérapie seule extrapolées	48
Figure 15 : Risque instantané (par cycle) de transition depuis le stade RL vers les stades RM/DC	48
Figure 16 : Schéma de l'étude KEYNOTE-355	49
Figure 17 : Survie globale de l'essai KEYNOTE-355	52
Figure 18 : Courbes de SG de la chimiothérapie seule extrapolées – KN-355	53
Figure 19 : Courbes de SG de pembrolizumab + chimiothérapie extrapolées	54
Figure 20 : Comparaison entre survie globale en ère ligne métastatique – meilleur fit paramétrique vs transformation exponentielle - Population CPS ≥ 10	54
Figure 21 : Risque instantané de décès au stade métastatique – Comparaison meilleur fit paramétrique vs transformation exponentielle – Population CPS ≥ 10	55
Figure 22 : Comparaison graphique des courbes de SSE observées et modélisées – KN-522	71
Figure 23 : Incidence cumulative des événements Rechute Locorégionale, Rechute métastatique et décès en sortie de l'état SSE	72
Figure 24 : Comparaison graphique des survies globales observées et modélisées – Essai KN-522	73
Figure 25 : Représentation graphique du calcul de la population cible	90
Figure 26 : Description de l'analyse d'impact budgétaire	91

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA dans d'autres indications.	11
Tableau 6 : Représentativité de la population simulée	33
Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques patients de l'essai clinique avec celles de l'accès précoce	34
Tableau 8 : Traitements du groupe Taxane + Anthra +/5FU & Cyclo	36
Tableau 9 : Caractéristiques des essais inclus dans le réseau de la MAR	38
Tableau 10 : Critère d'ajustement des différents modèles à polynômes fractionnaires pour la MAR sur la SSE	41
Tableau 11 : Qualité d'ajustement pour la survie sans événement pour le bras CPAC	43
Tableau 12 : Comparaison des survies sans événement	43
Tableau 13 : Événements de sortie de l'état SSE – BrighTNess	44
Tableau 14 : Événements parmi les sorties depuis l'état RL	49
Tableau 15 : Description de l'étude clinique KN-355	49
Tableau 16 : Caractéristiques des patients des essais KN-355 et KN-522	50
Tableau 17 : Qualité d'ajustement pour la SG pour la chimiothérapie seule – KN-355	52
Tableau 18 : Qualité d'ajustement pour la SG pour pembrolizumab + chimiothérapie	53
Tableau 19 : Durées de traitement (hors durée de chirurgie)	55
Tableau 20 : Durées de traitement au stade métastatique	55
Tableau 21 : Événements indésirables de grades 3 et 4 observés au cours de l'essai KEYNOTE-522	55
Tableau 22 : Événements indésirables chroniques de grade 2 observés au cours de l'essai KEYNOTE-522	57
Tableau 23 : Protocoles au stade métastatique dans l'essai KEYNOTE-522	57
Tableau 24 : Répartition des traitements de 1ère ligne métastatique (Cerner Enviza)	57
Tableau 25 : Répartition des traitements de l'analyse 2 (base KEYNOTE-355)	58
Tableau 26 : Répartition des traitements de l'analyse 2 (base KANTAR)	58
Tableau 27 : Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps dans la population totale	59
Tableau 28 : Nombre de questionnaires remplis par état de santé	60
Tableau 29 : Nombre de questionnaires remplis avec ou sans événement indésirable	60

Tableau 30 : taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps chez les patients PD-L1 CPS \geq 10	61
Tableau 31 : Nombre de questionnaire remplis selon l'état de santé - KN-355	61
Tableau 32 : Désutilité liée à l'âge	61
Tableau 33 : Synthèse des données d'utilité pour l'analyse en scénario avec les données de l'essai KN-522	62
Tableau 34 : Désutilités associées aux événements indésirables pour analyse de sensibilité présentant les désutilités issues d'une revue de la littérature	62
Tableau 35 : Posologie des interventions comparées dans le modèle	63
Tableau 36 : Doses relatives pour chaque traitement	64
Tableau 37 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison	64
Tableau 38 : Coût de traitement au stade métastatique	64
Tableau 39 : Coût d'administration correspondant au GHM 28Z07Z	65
Tableau 40 : Taux de chirurgies observé	65
Tableau 41 : Répartition des types de chirurgie	66
Tableau 42 : Valorisation de la chirurgie	66
Tableau 43 : Taux de traitement par radiothérapie observés	66
Tableau 44 : Valorisation de la chirurgie	66
Tableau 45 : Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi du cancer du sein triple-négatif selon le stade (retours d'expert)	67
Tableau 46 : Valorisation du coût des consultations médicales	68
Tableau 47 : Valorisation des examens de biologie	68
Tableau 48 : Valorisation des actes techniques	68
Tableau 49 : Valorisation des événements indésirables aigus	68
Tableau 50 : Valorisation des coûts unitaires de prise en charge des EI chroniques	70
Tableau 51 : Valorisation des événements indésirables chroniques	70
Tableau 52 Calcul des coûts liés à la fin de vie	70
Tableau 53 : Coût de transport	71
Tableau 54 : Proportion de patients dans l'état SSE – Comparaison observation – modélisation – KN-522	71
Tableau 55 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état SSE en fonction des différentes sources (prédites vs. modélisées) - bras pembrolizumab	72
Tableau 56 : Probabilité de transition (incidence cumulée) à partir l'état SSE en fonction des différentes sources (prédites vs. modélisées) - bras CPAC	72
Tableau 57 : Proportion de patients non décédés – Comparaison observation – modélisation – KN-522	73
Tableau 58 : Comparaison des données de SSE du bras CPAC modélisé de la KEYNOTE-522 avec les publications	74

Tableau 59 : Comparaison des données de SG du bras chimiothérapie modélisé de la KEYNOTE-522 avec les publications	74
Tableau 60 : Proportion de patients guéries – modélisation KN-522 vs données épidémiologiques	74
Tableau 61 : Comparaison des hypothèses de modélisations des évaluations médico-économiques conduites en France, au Royaume-Uni et au Canada	75
Tableau 62 : Hypothèses d'extrapolations réalisées pour chaque probabilité de transition du modèle en France, au Royaume-Uni et au Canada	77
Tableau 63 : Répartition des patients dans les différents états de santé du modèle pour chaque bras de traitements : à 1 an, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 30 ans, 40 ans	79
Tableau 64. Résultats de l'analyse principale	79
Tableau 65. Coûts par poste pour l'analyse de référence	79
Tableau 66: Résultats actualisés de l'analyse de référence en AVG et QALY	80
Tableau 67. Résultats de l'analyse de l'incertitude relative aux choix structurants	81
Tableau 68 : Résultats de l'analyse d'incertitude relative aux hypothèses et choix de modélisation	81
Tableau 69. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (analyse de référence)	85
Tableau 70 : Paramètres et distributions associées inclus dans l'ASP	86
Tableau 71 : Population cible de l'AIB – par trimestre (avec arrondi)	90
Tableau 72 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans PEMBROLIZUMAB	91
Tableau 73 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec PEMBROLIZUMAB	92
Tableau 74 : Impact budgétaire (en €) décomposé par postes de coûts et par traitement	93
Tableau 75 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres	95
Tableau 76 : Résultats des analyses de scénario sur l'inclusion des EI et sur la population cible (en €)	95

Références bibliographiques

- Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 18 mai 2010;8:50.
- Bullement A, Nathan P, Willis A, Amin A, Lilley C, Stapelkamp C, et al. Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *PharmacoEconomics Open*. 24 janv 2019;3(3):377-90.
- Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. févr 2013;14(1):57-66.
- Cour des Comptes. RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>.
- Defossez et al. Synthese_Estimations-nationales-incidence-et-mortalite-par-cancer_juillet_2019.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/07/Synthese_Estimations-nationales-incidence-et-mortalite-par-cancer_juillet_2019.pdf.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 août 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
- Dzik et al. 2018, LOW-DOSE ORAL DESMOPRESSIN LYOPHILISATE IS A COST-EFFECTIVE TREATMENT OPTION FOR PATIENTS EXPERIENCING AT LEAST TWO NOCTURNAL MICTURITIONS [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: https://tools.ispor.org/research_pdfs/60/pdffiles/PUK14.pdf.
- Étude de marché KANTAR demandée par MSD, 2020.
- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 11 nov 2010;363(20):1938-48.
- Hagiwara Y, Shirowa T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, et al. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. *PharmacoEconomics*. févr 2018;36(2):215-23.
- Hart HE, Redekop WK, Berg M, Bilo HJG, Meyboom-de Jong B. Factors that predicted change in health-related quality of life were identified in a cohort of diabetes mellitus type 1 patients. *J Clin Epidemiol*. nov 2005;58(11):1158-64.
- HAS Avis CT 2023. LYNPARZA (olaparib) - Cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif.
- INSEE - Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France métropolitaine - Services de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765611>.
- Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 18 sept 2006;95(6):683-90.
- Lluch A, Barrios C, Torrecillas L, Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3):203-213. doi: 10.1200/JCO.19.00904. Epub 2019 Dec 5.
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2018;19(4):497-509.
- Loibl S et al. Event-free survival (EFS), overall survival (OS), and safety of adding veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or carboplatin alone to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC) after ≥4 years of follow-up: BrighTNess, a randomized Phase 3 trial. *ESMO Congress 2021, Abstract 1190*.
- Middleton MR, Atkins MB, Amos K, Wang PF, Kotapati S, Sabater J, et al. Societal preferences for adjuvant melanoma health states: UK and Australia. *BMC Cancer*. 17 oct 2017;17(1):689.
- Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.
- NICE Ixazomib [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/documents/committee-papers>.
- NICE. Overview | Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens | Guidance [Internet]. NICE; [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta423>.
- Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Res Synth Methods* 2010; 1(3-4): 258-271. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.25>.

Programme Canto - Recherche sur le cancer du sein pour réduire la toxicité du traitement - Etude et essai clinique Unicancer.

Sénoritif, Référentiel francilien de pathologie mammaire en collaboration avec l'institut Curie et Gustave Roussy 2021-2022.

Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2015;33(1):13-21.

Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2006;26(4):410-20.

Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY. *Value Health*. nov 2006;9(6):A298.

Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. oct 2013;14(5):749-59.

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

Walsh EM, Shalaby A, O'Loughlin M, Keane N, Webber MJ, Kerin MJ, et al. Outcome for triple negative breast cancer in a retrospective cohort with an emphasis on response to platinum-based neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(1):1-13.

Zujewski, J.A., Rubinstein, L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *npj Breast Cancer* 3, 27 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41523-017-0029-3>.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC/BIC	Akaike information criterion / Bayesian information criterion
AMM	Autorisation d'accès sur le marché
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AV	Année de vie
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CPAC	Carboplatine Paclitaxel Anthracycline Cyclophosphamide
CSTN	Cancer du sein triple négatif
DIC	Deviance information criterion
ENCC	Étude Nationale Commune de Coûts
ESMO	European Society for Medical Oncology
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de santé
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
MAR	Méta-analyse en réseau
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAC	Paclitaxel Anthracycline Cyclophosphamide
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RL	Rechute locorégionale
RM	Rechute métastatique

SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SSE	Survie sans événement
SSP	Survie sans progression
SG	Survie globale
TTC	Toutes Taxes Comprises

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

