



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE


Opdivo (nivolumab)

En association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, en première ligne de traitement chez les patients HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un $CPS \geq 5$

Validé par la CEESP le 7 juin 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	34
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	40
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	46
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	49
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	49
4.1.1. Population d'analyse	49
4.1.2. Choix structurants	49
4.1.3. Modélisation	50
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	63
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	68
4.1.6. Validation	80
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	87
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	100
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	100
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	100
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	100
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	103
Table des annexes	108
Table des illustrations et des tableaux	116
Références bibliographiques	119
Abréviations et acronymes	121

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 – juin 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Bristol Myers Squibb (BMS), soutient une demande d'inscription de Opdivo (nivolumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage, avancé ou métastatique, en 1^e ligne de traitement chez les patients HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 5. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 19/10/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à environ 1 500 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2 430,14 € HT, pour 24 ml (J.O. n°0101 du 30 avril 2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 181 128 €/QALY versus chimiothérapie (fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase) au prix de 2 481,18 € PPTTC retenu dans la modélisation - **invalidé par la CEESP**;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de 2 481,18 € PPTTC retenu dans la modélisation - **invalidé par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Opdivo (nivolumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel entre [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

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

L'industriel mentionne qu'une étude de phase III est en cours et est susceptible de donner lieu à une extension d'indication concernant les cancers épidermoïdes de l'œsophage non résécables, avancés, en récurrence ou métastatique, non préalablement traité.

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

L'objectif de l'analyse de l'efficience est d'évaluer l'efficience du nivolumab en association à la chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique, ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 CPS \geq 5, par rapport aux traitements de 1^e ligne actuellement utilisés en pratique courante.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du nivolumab + chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur la méta-analyse en réseau présentée par l'industriel permettant d'estimer les effets relatifs entre les traitements inclus dans l'analyse de référence (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Les analyses coût-utilité et coût-efficacité, respectivement en coût par année de vie gagnée ajustée par la qualité de vie et par année de vie gagnée, sont invalidées par une réserve majeure en raison du manque de documentation de la méta-analyse en réseau, ne permettant de juger de sa recevabilité.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire était d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction du traitement nivolumab + chimiothérapies sur le marché chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) \geq 5.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire soulève une réserve majeure portant sur les données cliniques intégrées au modèle (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction du traitement nivolumab + chimiothérapies sur le marché chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) \geq 5, sont invalidés en raison d'une réserve méthodologique majeure.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'efficience du nivolumab + chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) n'est pas démontrée en raison d'une réserve méthodologique majeure invalidant les résultats de l'évaluation économique ;
- La méthode utilisée pour intégrer les données d'efficacité comparative hors essai clinique n'est pas suffisamment documentée et ne permet pas de juger de la robustesse et de la recevabilité des données présentées ;

- Au-delà de cette réserve il demeure une incertitude sur la transposabilité des résultats à la pratique courante, sur les données d'efficacité simulées à long terme et sur la qualité de vie ;
- L'estimation de l'impact budgétaire de l'introduction de nivolumab + chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) n'est pas validée en raison d'une réserve méthodologique majeure.

En outre, la portée de l'analyse est limitée par l'absence de prise en compte du traitement par pembrolizumab + chimiothérapie comme comparateur, alors que celui-ci peut être envisagé dans 12 à 25% de la population selon l'industriel.

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 pratique courante, visant notamment à documenter la survie globale et la survie sans progression après traitement par nivolumab + chimiothérapie et la qualité de vie à plus long terme.

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			
Comparateurs L'analyse de l'efficacité n'intègre pas le traitement pembrolizumab + chimiothérapie comme comparateur. Le pourcentage de patients entrant dans le champ des indications des deux traitements (pembrolizumab + chimiothérapie et nivolumab + chimiothérapie) a été estimé, entre 12 et 25% par l'industriel. Ceci limite la portée de la présente analyse.	-		
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée à celle de la population susceptible d'être traitée en pratique courante est limitée puisqu'elle repose uniquement sur les données des patients de la cohorte FREGAT répondants aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude clinique CheckMate-649. L'absence d'information concernant l'expression PD-L1 CPS \geq 5 dans la cohorte FREGAT illustre particulièrement la fragilité de la transposabilité à la pratique courante. L'absence de patients avec un score ECOG>1 dans l'essai clinique alors que le traitement de ceux-ci est attendu en pratique courante et le statut HER-2 qui n'était pas rapporté pour 41,9% des patients (or l'indication octroyée par l'AMM concerne seulement les patients HER-2 négatif) limite la portée de la conclusion.		+	
Estimation des courbes de survie L'inspection visuelle des courbes de logarithme de risques cumulés de survie sans progression des patients PD-L1 CPS \geq 5 crée une incertitude quant à l'acceptabilité de l'hypothèse des risques		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
proportionnels. Les détails du test statistique sur les résidus de Schoenfeld standardisés ne sont pas disponibles pour conclure sur la vérification de cette hypothèse. De plus, la plausibilité clinique de cette hypothèse n'a pas été discutée par le laboratoire.			
Méta-analyse en réseau Les données de la méta-analyse fournies par l'industriel ne permettent pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de manière robuste afin d'évaluer l'efficacité du produit évalué : <ul style="list-style-type: none"> - L'industriel n'a pas fourni la documentation nécessaire à la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels dans les études des réseaux de SG et de SSP. La plausibilité clinique de l'application de HR constants ne peut pas être vérifiée en raison d'un manque de documentation et d'une information partielle concernant l'hypothèse des risques proportionnels dans les études - Les études incluses dans les réseaux présentés dans le rapport de la méta-analyse souffrent d'une forte hétérogénéité ne permettant pas de tester l'hypothèse des risques proportionnels. Ces réseaux ne correspondent pas aux réseaux présentés dans l'analyse économique. - Les données présentées dans les études retenues dans les réseaux de la MAR ne permettent pas de renseigner l'efficacité relative des traitements retenus comme comparateurs dans la population d'intérêt des patients PD-L1 CPS\geq5 dans la mesure où l'information n'est pas disponible pour ces études. 			++
Intégration de l'effet traitement Les effets traitements ne sont pas intégrés de façon homogène et conforme. Il est attendu une méthode homogène d'intégration des effets relatifs sur la survie globale et la survie sans progression en appliquant des HR versus le traitement standard par chimiothérapie pour tous les comparateurs.		+	
Estimation des événements intercurrents Evènements indésirables : une analyse de l'incertitude liée au seuil de sélection des EILT (testant l'absence d'EILT) aurait été souhaitable afin de quantifier l'impact du choix du laboratoire sur les résultats et évaluer la représentativité de la tolérance des traitements étudiés. Traitements ultérieurs : la prise en compte de traitements ultérieurs sur la base des TNCD et de la cohorte FREGAT est susceptible de limiter la portée de la conclusion s'il s'avère que des patients reçoivent un traitement par immunothérapie en 2e ligne de traitement en pratique courante.	- -		
Mesure et valorisation des états de santé			
Les scores d'utilité ont été obtenus à partir des moyennes des scores d'utilités dans chaque état de santé. Cette approche méthodologique ne permet pas de prendre en compte le biais inhérent à la répétition des mesures chez les patients de l'essai.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
L'industriel a fait le choix de ne pas intégrer comme comparateur le traitement pembrolizumab + chimiothérapie. Le pourcentage de patients entrant dans le champ des indications des deux traitements (pembrolizumab + chimiothérapie et nivolumab + chimiothérapie) a été estimé, entre 12 et 25% par l'industriel.	-		
Les données de la méta-analyse fournies par l'industriel dans l'analyse de l'efficacité ne permettent pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de façon assez robuste afin d'évaluer l'impact budgétaire de nivolumab.			++

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	<p>OPDIVO (nivolumab, 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion)</p> <p>La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sel de platine (protocole XELOX), administrés toutes les 3 semaines ou 240 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes ou en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sel de platine (protocole FOLFOX), administrés toutes les 2 semaines.</p> <p>Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.</p>
Laboratoire	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	<p>AMM centralisée en date du 19/10/2021</p> <p>Libellé de l'indication AMM :</p> <p>En association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'oesophage avancé ou métastatique, en première ligne de traitement chez les patients HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS\geq5.</p>
Indication demandée au remboursement	En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'oesophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 5.
SMR revendiqué	Important dans l'indication de l'AMM
ASMR/ASA revendiquée	Modérée – III par rapport à la chimiothérapie seule
Statut particulier	NA
Accès dérogatoire	Accès précoce post-AMM : 17/02/2022 dans l'indication
Prix publiés au J.O.	<p>2481,18 € TTC par flacon de 24 ml.</p> <p>1 033,82 € TTC par flacon de 10 ml</p>
Population cible	Population cible : environ 1 500 patients.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 59 607 € TTC selon la durée de traitement moyenne modélisée dans le présent dossier (10,85 mois)
Montant remboursable CA annuel	<p>Montant remboursable dans l'indication : ████████ TTC en année 2 de commercialisation pour l'indication évaluée</p> <p>CA toutes indications confondues : ██████████ TTC à 2 ans</p>
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Allemagne : non commercialisé</p> <p>Espagne : non commercialisé</p> <p>Italie : non commercialisé</p> <p>Royaume-Uni : non commercialisé</p>

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 clinique¹

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif d'OPIDVO est le nivolumab, une immunothérapie (inhibiteur du PD-L1) utilisée en association à une chimiothérapie dans cette indication.
Pathologie concernée	<p>Le cancer gastrique est le deuxième cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 560 nouveaux cas en 2018. Le cancer gastrique localement avancé et ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles, avec une survie globale (OS) à 5 ans inférieure à 5% ; même avec un traitement optimal, la survie médiane reste inférieure à 1 an.</p> <p>Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence d'environ 5 450 nouveaux cas en 2018. On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le carcinome épidermoïde (CEO), le plus fréquent et, – l'adénocarcinome. <p>En 2018, 3 224 cas de carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ont été nouvellement diagnostiqués en France (soit environ 60% de l'ensemble des cancers de l'œsophage) et le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074. Le carcinome épidermoïde (CEO) est le plus souvent localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage et ses principaux facteurs de risque sont la consommation d'alcool et le tabac, tandis que l'adénocarcinome se situe le plus souvent au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et à la jonction gastro-œsophagienne.</p> <p>L'incidence du CEO est en baisse (divisée par trois en France entre 1990 et 2018) alors que l'incidence de l'adénocarcinome, surtout liée au reflux gastroœsophagien et l'obésité a augmenté sur la même période. Les tumeurs de la jonction oeso-gastrique (JGO) sont considérés selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques.</p> <p>Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JGO selon la classification de Siewert :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JGO ; – Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JGO ; – Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JGO. <p>En l'absence de données comparatives entre les tumeurs sans expression du PD-L1 et les tumeurs avec expression du PD-L1, la valeur pronostique de l'expression du PD-L1 dans le cancer de l'œsophage et ses différents sous-types n'est pas formellement établie.</p> <p>Les patients sont généralement diagnostiqués à un stade avancé. Ce cancer est de mauvais pronostic, il engage le pronostic vital des patients à court terme : la survie médiane à 5 ans est de 14% en France pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome.</p>
Prise en charge thérapeutique	Le traitement systémique de première ligne pour ces patients est la chimiothérapie le plus souvent associant une fluoropyrimidine à un dérivé du platine. Bien que l'association DCF (docétaxel, cisplatine, 5FU) ait montré par rapport à l'association 5FU-cisplatine une supériorité sur le taux de réponses et de survie sans progression, son utilisation reste limitée à des patients sélectionnés compte tenu de sa mauvaise tolérance notamment hématologique.

¹ Avis de la Commission de la Transparence (HAS) du 23 mars 2022 relatif à la spécialité Opdivo (nivolumab). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - OPDIVO \(nivolumab\) - Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/avis-de-la-commission-de-la-transparence-opdivo-nivolumab-adenocarcinome-gastrique-de-la-jonction-oeso-gastrique-ou-de-l-oesophage)

	Au stade non résecable, avancé ou métastatique, la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base sel de platine et de fluoropyrimidines.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥5

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CheckMate 648	Phase III randomisée évaluant l'association nivolumab + ipilimumab ou nivolumab + Fluorouracile-Cisplatine versus Fluorouracile-Cisplatine dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage non résecable avancé, en récurrence ou métastatique non préalablement traité	En cours d'évaluation à l'EMA

Source : Avis de la Commission de la Transparence (HAS) du 23 mars 2022 relatif à la spécialité Opdivo en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5

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		
L'objectif est d'établir la frontière d'efficience pour les traitements de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 CPS ≥ 5 .	L'objectif de l'évaluation est cohérent à la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : système de santé	Le choix d'une perspective restreinte au système de santé est conforme aux recommandations. Le choix de limiter la perspective au système de santé est justifié par l'industriel par le manque de données spécifiques à l'indication concernée concernant les conséquences de la maladie dans le secteur domestique et le secteur médico-social.	Aucune
Horizon temporel : 8 ans Ce choix est justifié par l'industriel en raison : <ul style="list-style-type: none"> – Des pathologies graves engageant le pronostic vital, – Des données issues de la cohorte FREGAT (BMS) qui montrent que pour les patients correspondant aux critères d'inclusion/d'exclusion de l'étude clinique CheckMate-649 (Janjigian & al., 2021), le taux de survie à 3 ans est de 9,2% ; – De l'âge moyen des patients dans l'étude clinique et dans la cohorte FREGAT ; – Des modèles médico-économiques identifiés dans la littérature. <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +24,66%), 10 ans (RDCR -6,12%)</i>	L'industriel a fait le choix de retenir un horizon temporel à durée déterminée de 8 ans. L'horizon temporel retenu est acceptable et l'impact de ce choix est convenablement testé en analyse de sensibilité.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR-5,36%) et 4,5% (RDCR+4,28%)</i>	Conforme	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Population d'analyse : la population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, à savoir les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage, avancé ou métastatique, non traité antérieurement avec un statut HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 CPS≥5.</p> <p>Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-population n'a été conduite, ce choix est justifié par l'industriel par les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude CheckMate-649 sur la SG et la SSP (cf. Tableau 6. Résultats de SG et de SSP sur les critères de stratification de l'étude CheckMate-649 (gel de base : juillet 2020), en complément). Ces résultats sont homogènes en faveur du traitement par nivolumab en association à une chimiothérapie au sein des sous-groupes sur lesquels l'étude clinique a été stratifiée (région géographique, score ECOG et chimiothérapie reçue pendant l'étude). Ainsi il n'est pas attendu, selon l'industriel, que les critères de stratification rentrent en compte dans le choix de la prise en charge des patients.</p>	<p>Le choix de la population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité.</p> <p>L'allocation du traitement dans l'étude CheckMate-649 a été stratifiée selon plusieurs critères prévus au protocole de l'étude : en fonction du niveau d'expression PD-L1, de la région géographique, du score ECOG et de la chimiothérapie reçue pendant l'étude. L'étude CheckMate-649 a permis de démontrer une supériorité du nivolumab associé à la chimiothérapie sur la population de patients dont les tumeurs expriment PD-L1 CPS≥5 en SSP et en SG.</p> <p>Cependant, le résultat de l'analyse intermédiaire à juillet 2020 sur les critères de stratification suggèrent un effet traitement non statistiquement significatif chez les patients ayant un score ECOG = 0 (cf. Tableau 6. Résultats de SG et de SSP sur les critères de stratification de l'étude CheckMate-649 (gel de base : juillet 2020), en complément). L'industriel justifie cela par le meilleur pronostic chez ces patients et la possibilité que des résultats significatifs apparaissent plus tardivement pour ce sous-groupe. Dans l'étude CheckMate-649, le pourcentage de patients ayant un score ECOG=0 était de 41,6%.</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : nivolumab + chimiothérapie</p> <p>Comparateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoropyrimidine + sel de platine <ul style="list-style-type: none"> • L'étude clinique prévoit deux protocoles : FOLFOX (5FU + oxaliplatine), administré toutes les 2 semaines et XELOX (capécitabine + oxaliplatine), administré toutes les 3 semaines : les données de la cohorte FREGAT et le TNCD permettent d'observer une prépondérance du protocole FOLFOX en 1^e ligne de traitement dans l'indication, c'est donc le protocole retenu par l'industriel. - Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane (T-FOX); - Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (FOLFIRI). <p>L'industriel fait une hypothèse d'équivalence entre les chimiothérapies d'une même classe et exclut les régimes à base de trastuzumab jugés non pertinents dans le cadre de la demande de remboursement et de la population d'analyse constituée de patients avec un statut HER-2 négatif.</p>	<p>Le choix des comparateurs est clairement présenté au vu des données de la cohorte observationnelle FREGAT et des recommandations françaises en vigueur (TNCD).</p> <p>Le comparateur « fluoropyrimidine + sel de platine + taxane » n'est pas recommandé pour le traitement dans le cancer de l'œsophage or, 12,4% des patients de l'étude Checkmate-649 sont atteints d'adénocarcinome de l'œsophage et 17,8% des patients sont atteints d'adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique et ces pourcentages sont plus élevés dans les données de pratique courante issues de la cohorte FREGAT (25,2% et 38,7% respectivement). L'industriel justifie l'utilisation de ce comparateur pour l'ensemble de l'indication en raison de l'analyse des données de vie réelle de la cohorte FREGAT qui montre que ce traitement est utilisé en 1^e ligne chez 13% des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique, ainsi que des données de vie réelle américaines (Shankaran & al., 2021) qui rapportent un taux d'utilisation de 11% chez ces patients. De plus, l'industriel justifie ce choix par les données de la cohorte FREGAT et des études de la littérature montrant que la survie globale en 1^e ligne de traitement est similaire entre les cancers de l'estomac et de l'œsophage (Shankaran & al. 2021 ; Chau & al., 2009 et Pape & al. 2020). Enfin l'industriel justifie l'utilisation de ce comparateur pour l'ensemble de l'indication et le non-recours à une sous-population par le fait que ce critère n'était pas un critère de</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Le choix de comparateurs se fonde sur (cf. Tableau 7. Synthèse des taux d'utilisation des classes thérapeutiques et des recommandations locales en vigueur, en complément) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les taux d'utilisation des données de vie réelle de la cohorte française FREGAT chez les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage, avancé ou métastatique et non traités antérieurement ; – Les recommandations françaises de pratique clinique en vigueur du TNCD de l'œsophage de 2016 (Lledo & al., 2016) et du TNCD cancer gastrique de 2019 (Zaanan & al., 2018). <p>Ainsi :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La chimiothérapie par fluoropyridimide + sel de platine est utilisée par 44% des patientes de la cohorte FREGAT et recommandée pour l'ensemble de l'indication selon le TNCD de l'œsophage de 2016 et le TNCD gastrique de 2019) ; – La chimiothérapie par fluoropyrimidine + sel de platine + taxanes est utilisée par 36% des patients de la cohorte FREGAT et recommandée pour la localisation gastrique uniquement (TNCD gastrique 2019), même si d'après l'industriel les données de la cohorte FREGAT ainsi que des données américaine (Shankaran & al., 2021) rapportent un effet et une utilisation en 1^{er} ligne dans les cancers de l'œsophage (respectivement 13% et 11% des patients de chaque étude), – La chimiothérapie par fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase est utilisée par 12% des patients de la cohorte FREGAT et recommandée pour l'ensemble de l'indication (TNCD de l'œsophage de 2016 et TNCD gastrique de 2019). <p>La fluoropyrimidine en monothérapie (3% d'utilisation en pratique réelle d'après la cohorte FREGAT et non recommandée dans les TNCD de 2016 et 2019) est retenue en analyse de scénario.</p> <p>Selon l'industriel, la population commune au traitement par pembrolizumab + chimiothérapie et au traitement par nivolumab + chimiothérapie peut être estimée entre 12% et 25%, en tenant compte de :</p>	<p>stratification dans l'étude CheckMate-649 et qu'il n'aurait donc pu faire l'objet que d'une analyse exploratoire entachée d'une forte incertitude. Cet argument concernant l'absence de stratification de l'étude clinique n'est pas recevable, toutefois, au vu des données en pratique courante et de l'exclusion de ce comparateur de la frontière d'efficacité dans les résultats de l'analyse de référence (traitement strictement dominé), il n'est pas attendu d'impact de ce choix méthodologique.</p> <p>Le choix de ne pas retenir le comparateur pembrolizumab + chimiothérapie génère une incertitude importante quant à la transposabilité des résultats de l'étude clinique Check-Mate-649 en vie réelle. Le pourcentage de population cible potentiellement éligible à l'un ou l'autre des deux produits est estimé par le laboratoire entre 12% et 25%. L'intégration du pembrolizumab comme comparateur, aurait nécessité la réalisation de</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – l'histologie de la pathologie étudiée dans les 2 études cliniques (73% de carcinomes épidermoïdes dans l'étude de pembrolizumab versus 0% dans l'étude CheckMate-649 qui reposait sur des adénocarcinomes), – une analyse conduite à partir d'un registre néerlandais IKNL (données non publiées, source non disponible), – du fait qu'il est impossible de restreindre en fonction du critère CPS. <p>L'industriel justifie de ne pas avoir retenu le pembrolizumab comme comparateur dans l'évaluation par la forte incertitude qu'aurait générée l'absence de stratification sur les populations d'analyse superposables dans les études cliniques et des faibles effectifs correspondants.</p> <p>Le laboratoire a mené une comparaison indirecte non-ajustée de pembrolizumab + chimiothérapie versus nivolumab + chimiothérapie sur la survie globale à visée exploratoire. L'industriel conclut que les résultats ne sont pas statistiquement significatifs et qu'ils ne permettent pas de conclure à une efficacité relative suffisamment robuste pour inclure ce comparateur dans une analyse en sous-population dans l'évaluation présentée.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : fluoropyrimidine en monothérapie (pas de variation du RDCR) ; considération d'un bras comparateur chimiothérapie unique constitué d'un pool des différentes classes thérapeutiques (RDCR -24,21%)</i></p>	<p>nombreuses hypothèses d'équivalence d'efficacité de deux immunothérapies que ce soit sur la localisation tumorale, le score CPS de la surexpression PD-L1, ou les populations d'analyse. Ces hypothèses auraient généré une incertitude importante limitant l'interprétabilité des résultats, Toutefois, le pourcentage estimé de population superposable, limite la portée de la conclusion du présent avis.</p>	<p>Mineure</p>

Modélisation

Population simulée : la population simulée correspond à celle pour laquelle le remboursement est sollicité, c'est-à-dire les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage, avancé ou métastatique, non traité antérieurement, avec un statut HER-2 négatif ou indéterminé et dont les tumeurs expriment PD-L1 CPS \geq 5 de l'étude CheckMate-649 (cf. Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CheckMate-649 (gel de base : juillet 2020), en complément).

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients inclus dans l'étude Checkmate-649 (N=955) et des patients de la cohorte FREGAT répondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude clinique CheckMate-649 (N=413) (cf. Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des

L'analyse de la représentativité de la population simulée est limitée puisqu'elle repose uniquement sur les données des patients de la cohorte FREGAT répondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude clinique CheckMate-649. Or, la cohorte FREGAT ne contient pas d'information concernant le score CPS dans FREGAT.

La population de vie réelle représentée ici par l'échantillon de la cohorte FREGAT est plus masculine et de poids plus important que la population simulée de l'étude CheckMate-649 (respectivement 83,5% d'hommes versus 71,2% et 76,1 kg versus 67,97kg).

La population PD-L1 CPS \geq 5 de l'essai était composée d'une majorité de score ECOG=1 (58,3% et 41,6% de score ECOG= 0) tandis que l'échantillon de patients issus de la cohorte française FREGAT était composé à majorité de score ECOG 0 (62,7%). Les analyses menées sur le critère de stratification du score ECOG suggèrent un bénéfice favorable et significatif pour les patients ayant un score ECOG =1 et un

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>patients entre l'essai CheckMate-649 et de la cohorte FREGAT, en complément).</p> <p>D'après l'industriel la population des patients PD-L1 CPS\geq5 de l'étude CheckMate-649 est transposable à celle des patients français atteints de la même pathologie en termes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de répartition par sexe (71,2 % d'hommes dans CM-649 versus 83,5% dans FREGAT), - d'âge (âge médian = 62 ans pour les deux études), - de répartition par score ECOG (41,6 % de score ECOG=0 et 58,3% de score ECOG = 1 dans l'étude clinique versus 62,7 % et 37,3% dans la cohorte FREGAT), - de statut tumoral (métastatique dans 95% des cas pour les 2 études), - et de statut HER-2 négatif que l'industriel estime entre 89 et 93% dans l'étude clinique, versus 75% dans la population générale de FREGAT. 	<p>résultat non significatif pour les patients avec un score ECOG= 0 en termes de survie globale. L'effet traitement peut donc différer selon le score ECOG et il réside une incertitude non quantifiable quant à la transposabilité de la population de l'essai avec ce qui sera observé en pratique clinique courante française. Le RDCR simulé en analyse de référence pourrait être sous-évalué par rapport à ce qui est attendu en vie réelle.</p> <p>De plus, les données du forest plot (cf. Figure 1. Analyse en sous-groupe : SG dans la population de l'étude CheckMate-649 avec PD-L1 CPS\geq5) suggèrent un effet traitement qui peut différer selon la localisation primitive de la tumeur. En effet, les résultats en sous-groupe de l'étude clinique CheckMate-649 suggèrent un bénéfice favorable important de l'association nivolumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients ayant une localisation primitive à l'estomac tandis que les résultats sont non significatifs et de plus faible ampleur pour les deux autres localisations. Toutefois, ces deux dernières localisations (adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique) sont davantage représentées dans l'échantillon des patients de la cohorte en vie réelle FREGAT (respectivement 25,2% et 38 ,7%) que dans l'essai clinique CheckMate-649 (respectivement 12,4% et 17,8%).</p> <p>L'absence totale de patients avec un score ECOG supérieur à 1 (très commune dans les essais cliniques) et le statut HER-2 qui n'était pas rapporté pour 41,9% des patients (or l'indication octroyée par l'AMM concerne seulement les patients HER-2 négatif) limite également la portée de la conclusion.</p>	
<p>Modèle : Modèle de survie partitionnée à trois états de santé</p> <p>Etats du modèle (cf. Figure 2 en complément) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - survie sans progression, telle qu'observée dans l'essai ; - survie post-progression, déduite des données observées ; - décès, tels qu'observés dans l'essai. 	<p>Le choix du modèle et les 3 états de santé sont cohérents avec les données collectées dans l'étude clinique pour le traitement des patients dans l'indication de l'évaluation.</p> <p>Le modèle de survie partitionné est adapté lorsque la répartition des individus entre les états de santé du modèle en fonction du temps peut être directement observée dans l'essai clinique pour la majorité des événements d'intérêt, ou extrapolée avec un degré de certitude raisonnable à partir de ces mêmes données.</p>	Aucune
<p>Événements intercurrents</p> <p>Événements indésirables (cf. Tableau 10. Sources utilisées pour l'identification des EILT des différents comparateurs en complément) : les événements indésirables liés au traitement (EILT) sont intégrés dans la modélisation. Les EILT pour les différents comparateurs proviennent :</p>	<p>Voir analyse critique dans la partie méthode d'estimation des événements intercurrents.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – de l'essai CheckMate-649 pour le bras traitement par nivolumab + chimiothérapie et pour le bras comparateur fluoropyrimidine + sel de platine (FOLFOX) ; – de l'étude de Al-batran et al. (Al-Batran & al., 2013), pour le bras comparateur fluoropyrimidine + sel de platine + taxane (T-FOX) ; – de l'étude de Dank et al. (Dank & al., 2008), pour le bras comparateur fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (FOLFIRI). <p>Dans le cadre de l'analyse en scénario sur la fluoropyrimidine en monothérapie les données sur les EILT proviennent d'une étude d'Hironaka et al. (Hironaka & al., 2016) .</p> <p>La sélection des EILT repose sur l'ensemble des EI de grade 3-4 avec une fréquence de survenue $\geq 2\%$ dans l'essai CheckMate-649 et parmi les essais identifiés pour les autres comparateurs, les EI de grades 1-2 ont aussi été intégrés lorsque l'information était disponible (cf. Tableau 11. EILT d'intérêt intégrés dans la modélisation en complément)</p> <p>Les EI sont appliqués durant le 1^{er} cycle de la modélisation pour chacun des bras de traitement selon leur récurrence ; Les EI de grade 3-4 impactent les coûts et génèrent un décretement d'utilité tandis que les EI de grade 1-2 n'impactent que les coûts.</p> <p>Arrêts de traitement : l'industriel fait l'hypothèse en analyse de référence que l'ensemble des traitements sont pris jusqu'à progression hormis le nivolumab (respect des règles du RCP de nivolumab = durée maximale de traitement de 2 ans).</p> <p>Traitement post-progression : Le pourcentage de patient recevant un traitement ultérieur parmi les patients ayant progressé est dérivé de l'essai CheckMate-649 (71% avec 66,7% des patients parmi les patients ayant progressé dans le bras nivolumab + chimiothérapie et 74,4% des patients parmi les patients ayant progressé dans le bras chimiothérapie). En l'absence de données spécifiques, une hypothèse d'équivalence est appliquée entre les comparateurs non inclus dans CheckMate-649 et le bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine), par conséquent 74,4% des patients recevant un traitement de 1^e ligne intégré via la méta-analyse en réseau reçoivent un traitement ultérieur dans la modélisation.</p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>La distribution des différents protocoles est dérivée de l'étude de vie réelle issue de la cohorte FREGAT en accord avec le TNCD (cf. Tableau 11. EILT d'intérêt intégrés dans la modélisation en complément) puisque les données de l'étude CheckMate-649 ne permettent pas d'identifier complètement les protocoles utilisés ultérieurement. Ainsi, l'industriel a fait le choix d'appliquer la distribution de traitements ultérieurs de la cohorte FREGAT en accord avec les recommandations françaises aux patients ayant progressé dans l'étude CheckMate-649. Les traitements ultérieurs sont inclus comme faisant partie de l'état de santé SPP. La distribution des traitements ultérieurs reçus est identique quelle que soit la première ligne de traitement et les traitements ultérieurs impactent uniquement les coûts. Ces coûts sont uniquement liés à la valorisation de l'administration et la fréquence associée puisqu'ils sont tous administrés intra-GHS.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : application d'un taux de patients recevant un traitement ultérieur de 74,4% pour tous les traitements (RDCR +0,28%), application d'un taux de 66,7% de patients qui reçoivent une 2^e ligne de traitement dans le bras nivolumab + chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) et 0% pour les autres traitements (RDCR +2,84%)</i></p>		
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 8 ans</p> <p>Cycles : 7 jours (soit 416 cycles simulés)</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - extrapolation des courbes de Kaplan-Meier issues de l'étude CheckMate-649 ; - les données observées peuvent être ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai, en suivant l'algorithme de Latimer et al. développé en 2013 (Latimer NR, 2013) ; - effet de traitement maintenu sur tout l'horizon temporel ; - scores d'utilité par état de santé constants dans le temps ; - coûts par poste constants dans le temps. <p><i>Les analyses de sensibilité réalisées sur les hypothèses d'extrapolation sont présentées dans les parties correspondantes ci-dessous.</i></p>	<p>La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu.</p> <p>La durée des cycles est adaptée au rythme d'administration des traitements. Compte-tenu de la durée des cycles l'absence de correction de demi-cycle est acceptable.</p> <p>L'hypothèse de maintien de l'effet traitement génère de l'incertitude et est justifiée par l'industriel par les données matures de l'essai clinique CheckMate-649, l'horizon temporel de simulation réduit à 8 ans ainsi que les données de l'étude Checkmate-649 publiées par Shitara et al. (Shitara, et al., 2022) présentant un suivi minimum de 24 mois et confirmant l'absence de chute d'efficacité après l'arrêt de nivolumab + chimiothérapie (i.e. règle d'arrêt à 2 ans du nivolumab selon le RCP dans cette indication), permettant de limiter l'incertitude générée par ce choix. De plus, celle-ci est explorée en analyse de sensibilité.</p> <p>L'hypothèse des scores d'utilité par état de santé et des coûts par poste constants dans le temps est acceptable.</p>	Aucune
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Sources de données :</p> <p>1. Étude CheckMate-649</p> <p>Étude de phase III, randomisée et stratifiée selon le niveau d'expression PD-L1, la région géographique, le score ECOG et le choix de la chimiothérapie, en ouvert, multicentrique, versus chimiothérapie (protocole FOLFOX/XELOX : fluoropyrimidine + sel de platine) chez les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage non résecable de stade avancé ou métastatique, sans antécédent de traitement systémique pour leur cancer au stade avancé ou métastatique, avec un échantillon tumoral afin de tester l'expression PD-L1 au cours de la période de sélection. Les patients inclus étaient randomisés selon un ratio 1 : 1 dans les groupes d'intérêt suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – nivolumab 360mg + XELOX toutes les 3 semaines ou nivolumab 240 mg + FOLFOX toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, jusqu'au retrait de consentement du patient, jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à la durée maximale de traitement par nivolumab (24 mois) ; – les protocoles XELOX ou FOLFOX seul, étaient administré de la même façon. <p>Les principaux critères d'exclusion de l'étude étaient : une tumeur de statut HER-2 positif connu et des métastases cérébrales non traitées.</p> <p>Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale dans la population avec un PD-L1 CPS ≥ 5.</p> <p>Les critères de jugement secondaires étaient la SG et la SSP en population avec un PD-L1 CPS ≥ 10, CPS ≥ 1 et en population ITT, ainsi que le taux de réponse objective évaluée par le comité de revue indépendant en aveugle (BICR) en population PD-L1 CPS ≥ 10, CPS ≥ 5, CPS ≥ 1 et en population ITT.</p> <p>Les principaux critères exploratoires étaient la durée de réponse, le taux de réponse durable, la survie sans progression, la qualité de vie (EQ-5D-3L), le délai jusqu'à détérioration des symptômes et la tolérance.</p> <p>Au total, 955 patients ont été randomisés, 473 dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 482 dans le groupe chimiothérapie.</p> <p>Résultats au dernier gel de base (juillet 2021) :</p>	<p>L'utilisation des données cliniques de l'étude CheckMate-649 pour le bras traitement nivolumab + chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) et le bras chimiothérapie par fluoropyrimidine + sel de platine est adaptée.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– SG (co-critère principal) en population PD-L1 CPS ≥ 5 (cf. Tableau 13 et Figure 3, en complément) : réduction statistiquement significative du risque de décès de 30% (HR = 0,70 (IC95% [0,61 ; 0,81], $p < 0,0001$)) en faveur du nivolumab + chimiothérapie avec une SG médiane de 14,39 mois versus 11,10 mois pour le bras comparateur (taux de SG à 12, 18 et 24 mois = 57%, 40,7% et 31% versus 46,4%, 27,5% et 18,6% pour le bras comparateur respectivement) ;</p> <p>– SSP (co-critère principal) en population PD-L1 CPS ≥ 5 (cf. Tableau 14 et Figure 5, en complément): réduction statistiquement significative du risque de progression de 30% (HR = 0,70 (IC 95% [0,60 ; 0,81], $p < 0,0001$)) en faveur du nivolumab + chimiothérapie avec une SSP médiane de 8,15 mois versus 6,14 mois pour le bras comparateur (taux de SSP à 12,18 et 24 mois = 35,33%, 24,91% et 19,57% versus 22,72%, 13,81% et 9,79% pour le bras comparateur respectivement).</p> <p>En date du dernier gel, la durée minimum de suivi était de 24 mois pour les 2 bras. Parmi les 955 patients randomisés : 77% des patients du bras traitement et 86% des patients du bras comparateur étaient décédés.</p> <p>Les données de SG et de SSP sont matures, 14,3% des patients étaient encore en vie à 49,51 mois pour le bras nivolumab en association à une chimiothérapie versus 7,3% pour le bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) à 45,50 mois. De même, 12,9% des patients du bras nivolumab + chimiothérapie étaient en vie sans progression à 41,66 mois versus 5,8% des patients du bras comparateur à 44,09 mois.</p> <p>2. Méta-analyse en réseau (MAR)</p> <p>En l'absence de comparaison directe pour les comparateurs hors essai clinique, l'efficacité relative de ces comparateurs (T-FOX et FOLFIRI) par rapport à la chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) est calculée au moyen d'une MAR basée sur le rapport de risque. Le réseau initialement construit par l'industriel était marqué par une forte hétérogénéité avec l'inclusion de plus de 50 comparaisons de protocoles différents et de plusieurs boucles. L'analyse exploratoire de la MAR ayant mis en évidence des problèmes de convergence liés à la grande complexité du réseau, l'industriel a simplifié les réseaux mis en place en considérant les chimiothérapies par classe thérapeutique. Enfin, dans le cadre de son dépôt de dossier d'évaluation, l'industriel a repris les réseaux</p>	<p>Les réseaux et les résultats présentés dans le rapport de la méta-analyse en réseau et dans le rapport technique de l'efficacité ne correspondent pas.</p> <p>Les données des réseaux présentés dans le rapport de la méta-analyse souffrent d'une hétérogénéité forte et n'ont pas permis de tester l'hypothèse des risques proportionnels.</p> <p>Le recours à une méta-analyse en réseau suppose l'utilisation de HR constants découlant de la validation des hypothèses de risques proportionnels pour les courbes de survie globale et de survie sans progression. L'industriel n'a pas fourni l'intégralité des données nécessaires à l'évaluation de la robustesse des résultats de la MAR mobilisée dans la modélisation :</p>	<p>Majeure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>simplifiés issus du rapport initial de la MAR et n'a retenu que les études intégrant les comparateurs cliniquement pertinents dans le contexte français (sur la base des recommandations et de l'utilisation en pratique courante). La méta-analyse présentée dans le rapport technique d'efficience de l'industriel permet d'intégrer parmi les traitements 2 régimes de chimiothérapie non inclus dans CheckMate-649.</p> <p>Deux réseaux ont été construits sur la base des essais cliniques identifiés via la revue de la littérature : un réseau de 8 essais pour la SG (cf. Figure 4. Réseau de la MAR - SG en complément) et un réseau 6 essais pour la SSP (cf. Figure 6. Réseau de la MAR – SSP en complément) en analyse de référence.</p> <p>Résultats rapportés par l'industriel dans le rapport technique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réduction non statistiquement significative du risque de décès de 5% (HR = 0,95 (IC95% [0,74 ; 1,17]) et du risque de progression de 15% (HR = 0,85 (IC95% [0,68 ; 1,03]), en faveur de la chimiothérapie par fluoropyrimidine + sel de platine + taxane versus chimiothérapie par fluoropyridine + sel de platine – Réduction non statistiquement significative du risque de décès de 10% (HR = 0,90 (IC95% [0,65 ; 1,19]) et du risque de progression de 6% (HR = 0,94 (IC95% [0,61 ; 1,35]), en faveur de la chimiothérapie par fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase versus chimiothérapie par fluoropyridine + sel de platine. <p>Méthode d'extrapolation – hypothèse de proportionnalité des risques</p> <p>Bras nivolumab + chimiothérapie et bras chimiothérapie de l'essai CheckMate-649 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les courbes de logarithme des risques cumulés de SG (cf. Figure 7. Logarithme des risques cumulés – patients PD-L1 CPS≥5 - SG, en complément) et de SSP (cf. Figure 8. Logarithme des risques cumulés - Patients PD-L1 CPS≥5 - SSP, en complément) du bras nivolumab + chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) et du bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) conduisent le laboratoire à considérer que l'hypothèse de proportionnalité des risques est acceptable puisqu'elles ne se croisent pas et tendent à rester parallèles. L'industriel a testé cette observation par un test de Grambsch-Therneau montrant à chaque fois une valeur non significative et une droite horizontale incluses dans l'intervalle de confiance indiquant 	<ul style="list-style-type: none"> – les données présentées dans les études retenues dans la MAR ne permettent pas de renseigner l'efficacité relative des traitements retenus comme comparateurs dans la population des patients PD-L1 CPS≥5 dans la mesure où les informations concernant cette population ne sont pas disponibles dans les études excepté dans l'essai CheckMate-649 ; – la plausibilité clinique de l'application de HR constants ne peut pas être vérifiée en raison d'une information partielle et d'un manque de documentation concernant la validation de l'hypothèse des risques proportionnels (absence de documentation concernant la validation des risques proportionnels pour la SSP et présentation partielle des résultats pour la survie globale avec notamment l'absence de présentation des courbes de risques cumulées permettant une validation visuelle de l'hypothèse des risques proportionnels). <p>Hypothèse de proportionnalité des risques :</p> <p>L'inspection visuelle des courbes de logarithme de risques cumulés de survie sans progression des patients PD-L1 CPS≥5 (cf. SSP en complément) crée une incertitude quant à l'acceptabilité de l'hypothèse des risques proportionnels pour la survie sans progression puisque les courbes de logarithme des risques cumulés se croisent en début d'essai clinique (cf. Figure 8. Logarithme des risques cumulés - Patients PD-L1 CPS≥5 - SSP). Les détails du test statistique sur les résidus de Schoenfeld standardisés ne sont pas disponibles pour écarter totalement le rejet de l'hypothèse de risques proportionnels.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>que les pentes ne sont pas différentes de 0 dans le temps. Conformément aux recommandations du NICE DSU TSD (NICE, DSU Technical support document. Document 14. , 2013), des extrapolations dépendantes ont été conduites par l'industriel.</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'industriel a fait le choix de retenir un modèle en 1 morceau pour l'extrapolation des courbes de SG et de SSP au-delà du suivi de l'essai clinique. <p>Bras comparateurs (T-FOX et FOLFIRI) issus de la MAR :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Parmi les 7 essais externes retenus dans la méta-analyse en réseau pour documenter l'efficacité relative en termes de survie globale des comparateurs versus le bras chimiothérapie de l'étude CheckMate-649 (fluoropyridimine + sel de platine), le laboratoire indique que l'inspection visuelle des courbes de KM publiées et digitalisées des essais et les tests des résidus de Schoenfeld et de Grambsch-Therneau ont mis en évidence que l'hypothèse des risques proportionnels est acceptable. – Application des HR constants estimés via la MAR pour chacun des comparateurs identifiés de la MAR sur le bras extrapolé chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude Checkmate-649. – L'industriel a mené une analyse exploratoire afin de tester des HR non constants reposant sur une MAR à polynômes fractionnaires. <p>Méthode d'ajustement des données issues de l'essai clinique</p> <p>Bras nivolumab + chimiothérapie et bras chimiothérapie de l'essai Check-Mate-649 :</p> <p>Au regard des critères AIC et BIC :</p>	<p>De plus, la plausibilité de la vérification clinique de cette hypothèse n'est pas discutée par l'industriel ce qui vient renforcer l'incertitude liée à l'acceptabilité de l'hypothèse des risques proportionnels des courbes de survie sans progression.</p> <p>Compte-tenu de cette incertitude, une extrapolation indépendante aurait été à privilégier. Les analyses en scénarios fournies par le laboratoire, modélisant un scénario avec une extrapolation des courbes de SG et SSP via un modèle indépendant et une fonction de type spline 2-nœuds hazard diminue le RDCR de 11%. En revanche un modèle indépendant avec une fonction log-logistique augmente le RDCR d'environ 43%. Ces variations du RDCR selon la fonction d'ajustement retenue traduisent une incertitude importante autour des résultats.</p> <p>Le choix de retenir un modèle en 1 morceau est acceptable.</p> <p>Intégration de l'effet traitement :</p> <p>Les effets traitements ne sont pas intégrés de façon homogène et conforme puisque des HR constants issus de la méta-analyse sont appliqués pour les comparateurs externes versus le traitement par chimiothérapie et des données issues de l'essai clinique extrapolées par fonction paramétrique sont utilisées pour le bras nivolumab + chimiothérapie. Il est attendu une méthode homogène d'intégration des effets relatifs sur la survie globale et la survie sans progression en appliquant des HR versus le traitement standard par chimiothérapie pour tous les comparateurs (HR estimés via la méta-analyse en réseau selon une méthode adaptée sous réserve de la validation de l'hypothèse des risques proportionnels).</p> <p>A noter que l'analyse en scénario 4A testant l'extrapolation indépendante du bras chimiothérapie de l'essai avec la fonction spline 2-nœuds et l'application de HR issus de la MAR pour les 3 autres comparateurs produit une hausse du RDCR importante, de l'ordre de 23%.</p> <p>Ajustement des données issues de l'essai clinique</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – le modèle flexible spline 2-nœud hazard a été retenu pour extrapoler les données de SG en raison d'une meilleure qualité d'ajustement via les critères AIC/BIC (cf. Tableau 15, en complément), d'un excellent ajustement visuel des courbes générées par les extrapolations aux courbes de Kaplan-Meier et de la cohérence des taux de SG simulés à 3,4 et 5 ans du bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) au regard des données de long terme de la cohorte FREGAT, des données de l'essai clinique CheckMate-649 et des données de la littérature. – le modèle flexible spline 2-nœud hazard a été retenu pour extrapoler les données de SSP en raison d'une meilleure qualité d'ajustement via les critères AIC/BIC (cf. Tableau 16, en complément), d'un excellent ajustement visuel des courbes générées par les extrapolations aux courbes de Kaplan-Meier et de la cohérence des taux de SSP simulés à 3 ans du bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) au regard des données de long terme de la cohorte FREGAT, et après 3,5 ans de suivi du bras nivolumab + chimiothérapie et 3,7 ans du bras chimiothérapie dans l'essai clinique CheckMate-649. <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Extrapolation de la SG des bras nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie de l'étude CheckMate-649 avec un modèle dépendant de type standard via une fonction gamma-généralisée : RDCR +27,83%</i> – <i>Extrapolation de la SSP des bras nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie de l'étude CheckMate-649 avec un modèle dépendant de type standard via une fonction log-logistique : RDCR +0,75%</i> – <i>Extrapolation de la SSP et de la SG du bras chimiothérapie de l'étude CheckMate-649 via un modèle indépendant de type spline 2-nœuds hazard et application des HR de SSP/SG de la MAR pour tous les autres traitements : RDCR +23,03%</i> – <i>Extrapolation de la SSP et de la SG du bras nivolumab+ chimiothérapie et du bras chimiothérapie de l'étude CheckMate-649 via un modèle indépendant de type spline 2-nœuds hazard : RDCR -10,99%</i> – <i>Application de l'efficacité du bras chimiothérapie de l'étude CheckMate-649 aux autres comparateurs : RDCR -18,05%</i> 	<p>Le choix de recourir au modèle flexible de type spline 2-nœuds hazard pour l'extrapolation des courbes de SG et de SSP est recevable au regard des critères AIC /BIC. L'industriel justifie le recours au modèle flexible par les données de survie à 5 ans. Toutefois, le détail des données à 5 ans n'est pas disponible et il ne peut pas être exclu que les données issues de la littérature soient sous-estimées au vu des taux de survie présentés en comparaison aux taux de survie de l'étude clinique et de la cohorte FREGAT jusqu'à 3 ans (cf. analyse critique de la validité externe du modèle). L'utilisation du modèle standard avec une fonction de type log-logistique ou gamma généralisée, offrant une bonne qualité d'ajustement paramétrique via les critères AIC/BIC, impacte fortement le RDCR à la hausse et les données de source externe confirment l'incertitude entourant ce choix (cf. analyse critique de la validité externe du modèle). Ainsi, le recours au modèle de survie flexible plus complexe que le modèle standard, bien que conforme d'un point de vue méthodologique au regard des critères AIC/BIC génère une incertitude.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Effet traitement du bras nivolumab+ chimiothérapie, égal à celui du bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) à partir de 30 mois et jusqu'à la fin de la simulation : RDCR +40,56% – Extrapolation de la durée de traitement du bras nivolumab + chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) via un modèle indépendant standard avec une fonction gamma et via un modèle indépendant de type spline 1-nœud odds pour le bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) : RDCR -16,29% – Utilisation dans le cadre de la MAR d'une méta-régression alternative ajustée sur le score ECOG pour l'estimation des HR de SSP : RDCR +0,06% 		
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables : le seuil de fréquence de 2% retenu par le laboratoire pour les EILT liés au traitement conduit à modéliser 45,3% des EILT observés pour le bras nivolumab + chimiothérapie et 49,3% pour le bras chimiothérapie. Cela représente 63,1% des EILT de grades 3-4 pour le bras nivolumab + chimiothérapie et 68,1% pour des EILT de grades 3-4 pour le bras chimiothérapie (cf. Tableau 17. Analyse de la proportion d'EILT modélisés par rapport aux EILT observés dans l'essai en complément). Le seuil retenu sur les grades 3-4 pour l'identification des EILT permet de modéliser 34 EILT.</p> <p>Durée de traitement : traitements pris jusqu'à progression de la maladie (ou jusqu'à 2 ans pour nivolumab)</p>	<p>Evènements indésirables : la méthodologie de sélection des EI et les hypothèses de modélisation sont acceptables. La méthode de sélection des EI a permis de modéliser 34 EILT représentant 63,1% des EILT de grade 3-4 observés dans l'essai dans le bras nivolumab + chimiothérapie et 68,1% dans le bras chimiothérapie seule. L'industriel ne mentionne pas la part d'EILT modélisés par rapport aux EILT observés dans les études issues de la littérature pour les comparateurs hors essai clinique. La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 54,1% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 43,7% dans le groupe chimiothérapie. Ainsi, une analyse de l'incertitude liée au seuil de sélection des EILT (testant l'absence d'EILT) aurait été souhaitable afin de quantifier l'impact de ce choix sur les résultats et évaluer la représentativité de la tolérance des traitements étudiés.</p> <p>Durée de traitement : il est fait l'hypothèse que les traitements sont pris jusqu'à progression ou jusqu'à la durée maximale de traitement par nivolumab (24 mois). Le principal motif d'arrêt de traitement dans l'essai CheckMate-649 était la progression de la maladie (62,2% dans le bras traitement évalué et 68,4% dans le bras comparateur). L'industriel ne tient pas compte des arrêts de traitement autres que ceux liés à la progression, alors que des arrêts de traitement, notamment liés à la toxicité peuvent survenir avant la progression pour l'ensemble des comparateurs. Le nivolumab en association à la chimiothérapie ayant un profil de tolérance moins favorable que la chimiothérapie seule, marqué par un surcroît de toxicité avec notamment avec plus d'EI ayant conduit à l'arrêt de traitement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (47,4% versus 32,7%). Ainsi, ce choix d'estimation n'est pas susceptible de favoriser le produit</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Traitements post-progression : la durée de traitement par traitements de 2^e ligne correspond à la durée observée dans l'étude CheckMate-649 soit 2,33 mois.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : application des fréquences d'EILT du bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) de CheckMate-649 aux autres traitements non inclus dans CheckMate-649 (RDCR + 7,28%), multiplication par 2 des coûts de prise en charge des EILT 1-4 du bras Nivolumab + chimiothérapie (RDCR+3,58%), extrapolation de la durée de traitement du bras nivolumab + chimiothérapie via un modèle indépendant standard avec fonction gamma et via un modèle indépendant de type spline 1 knot odds pour le bras chimiothérapie de l'essai (RDCR -16,29%)</i></p>	<p>évalué. L'analyse de scénario présentée permet de montrer l'impact du choix retenu par le laboratoire.</p> <p>Traitements post progression : les sources documentant la part des patients recevant un traitement ultérieur ainsi que la durée de traitement de 2^e ligne sont homogènes. L'incertitude entourant la proportion de patients recevant un traitement ultérieur est testée en analyse en scénario. Toutefois, la prise en compte de traitements ultérieurs sur la base des TNCD et de la cohorte FREGAT est susceptible de limiter la portée de la conclusion s'il s'avère que des patients reçoivent un traitement par immunothérapie en 2e ligne de traitement en pratique courante. De plus, l'industriel n'a pas fourni le détail des traitements ultérieurs retenus dans les études documentant l'efficacité des comparateurs hors essai clinique.</p>	Mineure

Validation

Validation interne : la validité interne du modèle a été étudiée en comparant les données simulées du modèle aux données de l'étude CheckMate-649 (cf. Tableau 39. SSP et SG observées dans l'étude CheckMate-649 et extrapolées, en complément). Les données de l'étude clinique suggèrent que le choix de la fonction spline 2-nœuds hazard est acceptable pour simuler la SG et la SSP par rapport aux alternatives disponibles (modèle standard avec fonction log-logistique ou gamma généralisée).

Validation externe : la validité externe du modèle a été étudiée en comparant notamment les données simulées du modèle aux données :

- de la cohorte FREGAT : cohorte multicentrique, prospective observationnelle, établie par l'Institut national du cancer (INCa), incluant des patients français adultes atteints de cancers gastriques, oeso-gastriques et de l'œsophage, quel que soit le stade tumoral, l'histologie ou la stratégie thérapeutique. L'industriel a mené une analyse ad hoc à partir de la cohorte FREGAT sur des patients diagnostiqués d'un adénocarcinome gastrique,

Les éléments documentant la validité interne du modèle sont clairement présentés et acceptables. Le modèle flexible avec la fonction spline 2-nœuds semble être un modèle acceptable pour ajuster les données simulées aux données de l'essai clinique, pour la SG et la SSP versus les autres types d'ajustement testés. Toutefois, pour la SSP, le modèle flexible avec fonction spline 2-nœuds hazard surestime la survie sans progression à 2 et 3 ans dans le bras traitement nivolumab + chimiothérapie et sous-estime la SSP du bras chimiothérapie sur la même période, ce qui est susceptible de favoriser le produit évalué.

Les éléments de validité externe sont clairement présentés.

Les deux sources principales retenues pour la validation externe des résultats portaient sur des patients en 1^e ligne de traitement, atteints des pathologies d'intérêt étudiées dans l'avis, avec un âge médian proche de celui de la population simulée et une majorité de score ECOG = 0 (contrairement à l'essai clinique).

L'information concernant l'expression PD-L1 CPS \geq 5 n'est pas disponible dans les études retenues pour la validation externe du modèle.

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique inclus dans la cohorte entre 2014 et 2019. Une analyse a été effectuée sur les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude CheckMate-649. La durée maximale de suivi était de 4 ans. La médiane de SSP chez les patients de l'étude était de 7,4 mois et à 3 ans seulement 5,3% des patients étaient toujours en vie sans avoir progressés. La médiane de SG était de 13,7 mois et à 3 ans, 9% des patients étaient encore en vie après l'initiation de la première ligne de chimiothérapie.</p> <p>– d'une étude de la littérature (Shankaran & al., 2021) : cette étude externe a été réalisée aux Etats-Unis, sur 2 326 patients atteints de cancer gastrique, de la jonction oeso-gastrique et d'adénocarcinome de l'œsophage, en 1^e ligne de traitement, avec âge médian de 66 ans, 74% d'hommes et 83% de patients présentant un score ECOG = 0. La répartition de la localisation des métastases n'était pas renseignée.</p> <p>L'industriel a également utilisé – dans une moindre mesure - 3 autres études issues de la littérature (l'âge médian et la proportion d'hommes dans chaque étude sont proches de l'étude CheckMate-649) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chau et al. 2009 (Chau & al., 2009) : 1 775 patients atteints de cancer gastrique ou de la jonction oeso-gastrique au Royaume-Uni et Australie en 1^e ligne de traitement, avec des scores ECOG de 0, 1 ou 2 et des localisations des métastases proches de l'essai CheckMate-649 ; - Davidson et al. 2018 (Davidson & al., 2018) : 511 patients atteints d'adénocarcinome de l'œsophage au Royaume Uni en 1^e et 2^e ligne de traitement avec des scores ECOG 0, 1 et 2 ; - Dijksterhuis et al. 2020 (Dijksterhuis & al., 2020): 2 204 patients atteints de cancer gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage, aux Pays-Bas, en 1^e ligne de traitement, avec des scores ECOG de 0 et de 1. <p>Le détail des caractéristiques des populations des études utilisées dans la validation des données du modèle d'efficience est disponible en complément (cf. Tableau 40. Comparaison des caractéristiques de la population d'analyse et des populations des études utilisées dans la validation des données du modèle d'efficience).</p> <p>Le taux de survie à 5 ans de l'étude externe de Shankaran et al. était de 3,5%, ce qui conduit le laboratoire à valider son modèle dépendant de type flexible</p>	<p>Les données de la cohorte FREGAT sur les patients correspondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'essai clinique suggèrent une sous-estimation des données de survie globale à 1 et 2 ans dans le modèle et dans l'essai clinique par rapport à la pratique courante dans le bras chimiothérapie. Les autres études issues de la littérature présentées, y compris l'étude de Shankaran et al. suggèrent au contraire une surestimation des données de survie globale sur cette période dans le modèle pour le bras chimiothérapie (sauf pour la SG à 1 an dans l'étude de Davidson et al. de 2018) par rapport à la pratique courante. Les données de validité externe basées sur l'étude de Shankaran & al. en 2021 indiquent que les données de SG à 5 ans du bras chimiothérapie semblent être bien ajustées par la fonction retenue en analyse de référence. Toutefois, la validité externe des données de SG simulées par le modèle n'est pas garantie au vu du manque de données après 3 ans issues de la cohorte FREGAT et des taux de survie issus de la littérature qui semblent être sous-estimés. Il y a une incertitude importante sur les données extrapolées de SG et les analyses en scénarios témoignent de cette incertitude.</p> <p>Aucune donnée au-delà de 5 ans n'est disponible pour la validation des extrapolations de SG dans le bras chimiothérapie. De plus, aucune donnée externe ne permet de valider la quantité d'effet relatif de nivolumab + chimiothérapie sur tout l'horizon temporel.</p> <p>En ce qui concerne la survie sans progression, seules les données de la cohorte FREGAT sont disponibles pour valider les extrapolations du bras chimiothérapie. Ces données suggèrent une légère sous-estimation des données simulées de SSP à 1 et 2 ans ce qui peut avoir tendance à favoriser le produit évalué. A contrario, ces données suggèrent une légère surestimation de la SSP à 3 ans. Les données issues d'un modèle standard avec la fonction log-logistique tendent à mieux ajuster les données de SSP versus le modèle de type spline.</p> <p>Aucune donnée de validation externe des courbes de SSP n'est disponible au-delà de 3 ans pour le bras chimiothérapie, ce qui ne permet pas de valider l'ajustement proposé par le laboratoire dans son modèle sur l'horizon temporel. Toutefois, l'industriel a testé en analyse de scénario le recours au modèle dépendant standard avec la fonction log-logistique et cela n'a pas d'impact sur le RDCR.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>avec la fonction spline 2-nœuds (taux de survie simulé dans le bras chimiothérapie = 3,5%). L'étude de Chaud et al. et l'étude de Davidson et al. semblent confirmer ce taux de survie entre 3 et 3,5% à 5 ans. Les modèles standards avec la fonction gamma généralisée et la fonction log-logistique semblent moins bien ajuster les données de survie à 5 ans (cf. Tableau 41 et Tableau 42 en complément).</p> <p>Validation croisée : l'industriel n'a pas été en mesure d'effectuer une validité croisée compte tenu des différences avec la seule évaluation disponible dans l'indication (évaluation déposée au NICE).</p>		

Estimation de l'utilité

Sources de données : Recueil de données au cours de l'essai clinique CheckMate-649 via le questionnaire EQ-5D-3L.

Les données de qualité de vie ont été recueillies toutes les 6 semaines durant la phase de traitement, puis durant la phase de suivi :

- durant la première visite (à 30 jours \pm 7 jours) ;
- durant la seconde visite (à 84 jours \pm 7 jours) ;
- tous les 3 mois (\pm 14 jours) après la seconde visite.

Les taux de complétion des questionnaires EQ5D-3L chez les patients PD-L1 CPS \geq 5 dans l'étude CheckMate-649 sont présentés ci-dessous.

	Nivolumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
A l'inclusion	94,1%	92,7%
A 97 semaines (avec >10 patients)	83,7%	100%
Visites de suivi	56,7% - 65,5%	62,1% - 65,9%

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
<p>Le détail des taux de réponse au questionnaire EQ-5D-3L est présenté dans le Tableau 18. Nombre de patients ayant complété un questionnaire et taux de complétion à chaque intervalle de temps, en complément.</p> <p>Les scores d'utilité retenus en analyse de référence sont définis par état de santé et sont indépendants du traitement reçu. Ils sont issus de la moyenne des scores d'utilité obtenus par état de santé et sont valorisés selon la matrice française (Chevalier & al., 2013).</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle (cf. Tableau 19, en complément)</p> <table border="1" data-bbox="147 507 947 671"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP</td> <td>0,797</td> </tr> <tr> <td>SPP</td> <td>0,715</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'industriel a exploré au moyen d'analyse en scénario l'impact du recours à des scores d'utilités différents de ceux de l'analyse de référence. Ainsi le Tableau 20, présente les scores d'utilités par état de santé estimés via un modèle linéaire à effets mixtes et le Tableau 21 présente les scores d'utilités par état de santé identifiés dans la littérature.</p> <p>Utilités associées aux événements indésirables</p> <p>L'industriel indique qu'aucun décrétement d'utilité spécifique liée aux EILT n'a été mesuré dans l'étude CheckMate-649 ni retrouvé dans la littérature. Ainsi, aucun décrétement d'utilité spécifique aux EILT survenant chez les patients atteints d'un cancer gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage n'a été intégré dans le modèle. L'industriel a eu recours aux données de décrétements d'utilité concernant nivolumab + ipilimumab dans le traitement du carcinome à cellules rénales, documenté dans un avis du NICE (NICE, [ID1182])</p>	Etat de santé	Utilité	SSP	0,797	SPP	0,715	<p>Les scores d'utilités intégrés dans l'analyse de référence ont été obtenus en calculant la moyenne des scores d'utilités obtenus par la valorisation des données de qualité de vie des patients dans chaque état de santé. Ce choix méthodologique ne permet pas de prendre en compte le biais inhérent à la répétition des mesures chez les patients. En effet, les données répétées, correspondent à des données mesurées à différents temps chez un même patient. La répétition des mesures chez un même individu induit un effet de corrélation intra-patient. La mesure d'un patient à un temps donné va être influencée par sa mesure aux temps précédents. Une approche basée sur les modèles mixtes aurait permis de tenir compte de ce type de biais.</p> <p>L'industriel a proposé une analyse en scénario dans laquelle il intègre des scores d'utilité estimés au moyen d'un modèle à effet mixte. Il aurait été préférable de retenir une estimation fondée sur un modèle à effet mixte en analyse de référence. Toutefois, le modèle mixte utilisé dans cette analyse en scénario n'intègre pas les EILT comme co-variables, créant ainsi un risque de double compte des EILT par l'application de décrétements d'utilité issues de la littérature.</p> <p>L'industriel a justifié le recours à des décrétements d'utilité relatifs aux EILT non spécifiques à l'indication du dossier, par leur absence dans la littérature. Il aurait été préférable de recourir à des décrétements d'utilité propre à l'indication évaluée. Cependant, au vu de l'impact mineur de ce choix sur le RDCR, il n'est pas attendu d'impact significatif de ce choix sur le résultat.</p>	<p>Mineure</p>
Etat de santé	Utilité							
SSP	0,797							
SPP	0,715							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Pour les EILT n'ayant pas de données d'utilité présentées, l'industriel a réalisé des hypothèses de similarité avec d'autres EILT qui étaient documentés ou a appliqué une valeur de décrémentation basée sur la moyenne des décréments observés pour les EILT. Le détail des décréments d'utilité modélisés est présenté dans le Tableau 22. Désutilités associées aux EILT modélisés présenté en complément.</p> <p>La synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie est présentée dans le complément C (cf. Tableau 24. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : application de score d'utilité dépendant du bras traitement à partir des données de l'étude CheckMate-649 avec application des scores d'utilité du bras chimiothérapie de l'essai aux comparateurs non inclus dans l'essai et retrait des décréments d'utilités liés aux EILT (RDCR-13,03%), scores d'utilité estimés à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes (RDCR+4,73%), scores d'utilités identifiés dans la littérature (RDCR+8,88%), Décréments d'utilité liés aux EILT non pris en compte (RDCR+0,96%).</i></p>		
<p>Estimation des coûts</p>		
<p>Les coûts pris en compte sont : les coûts des traitements, les coûts de suivi liés à la pathologie, les coûts de prise en charge des EILT, les coûts des traitements ultérieurs, les coûts de fin de vie, les coûts de transport ainsi que le coût du test PD-L1.</p> <p>Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021, avec une actualisation à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé issu du site de l'INSEE si besoin.</p> <p>La synthèse des hypothèses et choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C (cf. Tableau 37. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle).</p> <p>Coûts d'acquisition des traitements : les protocoles de chimiothérapie identifiés comme comparateurs de l'association du nivolumab avec chimiothérapie étant financés en intra-GHS, aucun coût d'acquisition n'a été considéré par l'industriel mis à part celui du nivolumab.</p>	<p>La méthode de valorisation des coûts est clairement présentée.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Le coût d'acquisition du nivolumab a été valorisé à partir de la Base de Données des Médicaments (BdM_IT) de l'Assurance Maladie. Ce coût varie en fonction du protocole de chimiothérapie associé. Dans l'étude CheckMate-649 les protocoles représentés sont nivolumab +FOLFOX (240 mg de nivolumab en une administration par cycle de 14 jours) et nivolumab + XELOX (260 mg de nivolumab en une administration par cycle de 21 jours). Cependant en raison de l'absence de l'utilisation du protocole XELOX en 1^e ligne dans les données de vie réelle 2018-2019 de l'étude FREGAT, l'industriel a considéré qu'en pratique française seul le protocole FOLFOX est utilisé : le protocole d'administration du bras traitement est donc celui de nivolumab + FOLFOX.</p> <p>Le coût d'acquisition du nivolumab est le prix d'inscription sur la liste-en-sus issus du J.O. du 24/04/2019.</p> <p>Le détail des coûts d'acquisition des traitements est présenté dans le Tableau 25. Coût d'acquisition des traitements, en complément.</p> <p>Coûts d'administration des traitements : les protocoles de chimiothérapie et le nivolumab étant administrés par voie intraveineuse (IV), l'industriel a considéré un coût d'administration à l'hôpital à chacune des administrations. Les traitements sont administrés jusqu'à progression, par cycle de 14 jours, avec une règle d'arrêt de traitement à 24 mois pour le nivolumab.</p> <p>L'industriel a considéré le GHM 28Z07Z afin d'intégrer les coûts d'administration. La valorisation de ce GHM via la tarification de la T2A 2021 a été privilégiée par rapport à celle de l'ENC 2018 en raison des faibles taux de sondage du GHM d'intérêt dans le secteur public et privé. L'industriel a ainsi obtenu une valorisation estimée après pondération à 390,51€. Le détail de la valorisation des coûts d'administration est présenté dans le Tableau 26, en complément.</p> <p>Coûts de suivi liés à la pathologie : le modèle considère les coûts de suivi liés à la pathologie et les intègre à chaque cycle. La nature et la fréquence des ressources consommées se basent sur les recommandations de suivi des patients du guide ALD Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique spécifiques du cancer de l'estomac et du cancer de l'œsophage actualisées en septembre 2011 par la HAS en collaboration avec l'INCa. La valorisation a été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, les tarifs CCAM et BiolAM. Le détail du calcul des coûts de suivi est présenté dans les tableaux de la partie coût de suivi du complément C.</p>	<p>L'industriel applique un coût théorique estimé sur la base des recommandations de suivi. Une incertitude demeure quant aux pratiques courantes.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Coûts de prise en charge des EILT : la fréquence d'occurrence des EILT du bras nivolumab+ chimiothérapie et du bras chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) proviennent de l'essai CheckMat-649. Pour les comparateurs externes les occurrences proviennent des études identifiées dans la littérature et mentionnées dans la partie évènements intercurrents.</p> <p>Les GHM associés à la prise en charge des EILT de grades 3-4 ont été identifiés via le site ScanSanté. Une valorisation selon l'ENC MCO 2018 a été privilégiée, cependant en cas d'un taux de sondage inférieur à 20% ou si l'indicateur de fiabilité ENC indiquait un échantillonnage « mauvais », une valorisation selon les tarifs T2A 2021 a été préférée. Les coûts des EILT de grade 1-2 sont estimés à partir de l'étude de Mickisch et al. (Mickisch & al., 2010) actualisés à 2021 ou considérés similaires au coût d'une consultation chez un médecin généraliste lorsque non reportés dans la publication.</p> <p>Le détail de la valorisation de la prise en charge des EILT est présenté dans le Tableau 33. Valorisation de la prise en charge des EILT, en complément.</p> <p>Coûts de transport : l'industriel a appliqué des coûts de transport pour prendre en compte les déplacements depuis/vers l'hôpital lors de l'administration des traitements, la prise en charge des patients lors du suivi de la pathologie, la prise en charge des patients en soins palliatifs et la prise en charge des EILT de grade 3-4 (cf. Tableau 34. Valorisation du coût de transport en complément).</p> <p>Un coût aller/retour a été appliqué sauf dans le cas des soins palliatifs où uniquement le coût d'un aller a été considéré (Cour des comptes, Les Comptes de la Sécurité Sociale, 2016).</p> <p>Coûts du test PD-L1 : valorisé à l'aide du code acte ZZQX081 disponible dans la CCAM. Il est appliqué uniquement aux patients traités par nivolumab + chimiothérapies. L'industriel applique un coût de test multiplié par 1,7 afin de tenir compte de l'incidence du PD-L1 CPS\geq5 (60% des patients) en pratique courante. La valorisation du test PD-L1 est détaillée dans le Tableau 35. Valorisation du coût du test PD-L1, en complément.</p> <p>Coûts des traitements ultérieurs : les traitements ultérieurs considérés ont été identifiés à partir des données de la cohorte FREGAT. La durée d'utilisation de ces traitements en deuxième ligne provient de celle observée dans l'étude CheckMate-649 et est estimée à 2,33 mois.</p>	<p>La valorisation du test PD-L1 sur la base de l'incidence en population générale appliqué seulement au bras nivolumab + chimiothérapie est discutable dans le cadre d'une analyse comparative dans la mesure où ce test est réalisé en amont des traitements pour déterminer l'éligibilité au traitement. Cependant ce choix n'est pas susceptible de favoriser le produit évalué.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Il est fait l'hypothèse que les patients débutent leur traitement ultérieur dès lors qu'ils passent dans l'état de santé SPP afin de ne pas avoir de période sans traitement. Ainsi, les coûts de ces traitements ultérieurs sont appliqués dès le premier cycle dans l'état de santé SPP.</p> <p>Il a été fait l'hypothèse que seuls les patients qui ont progressé reçoivent un traitement ultérieur amenant la proportion de patients recevant un traitement ultérieur à 66,7% dans le bras nivolumab en association avec une chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et à 74,4% dans le bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine). L'industriel fait l'hypothèse que 74,4% des patients recevant un traitement de 1^e ligne parmi les comparateurs intégrés via la MAR reçoivent un traitement ultérieur.</p> <p>Le détail des coûts de ce poste de coût est présenté dans le Tableau 37. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle.</p> <p>Coûts des soins palliatifs : l'industriel a appliqué lors du dernier cycle précédant le décès, des coûts de fin de vie pour les patients concernés.</p> <p>Les coûts ont été valorisés à partir des tarifs de la T2A 2021, au vu de l'incertitude entourant les données de l'ENC 2018. Le détail du calcul des coûts des soins palliatifs est présenté dans le Tableau 36. Valorisation du coût des soins palliatifs Tableau 36. Valorisation du coût des soins palliatifs, en complément.</p> <p>La synthèse des coûts par cycle est présentée dans le Tableau 37. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle, en complément.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : diminution du prix de nivolumab de 5% (RDCR : -4,63%), diminution du prix de 5%, diminution du prix de nivolumab de 10% (RDCR : -9,26%), diminution du prix de 20% (RDCR :-18,52%), multiplication par 2 des coûts de prise en charge des EILT 1-4 du bras Nivolumab + chimiothérapie (RDCR : +3,58%).</i></p>		
<p>Analyse de l'incertitude</p> <p>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : le détail des analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et les hypothèses et choix méthodologiques est présenté dans le Tableau 43. Analyses en scénario sur les choix structurants et les choix de modélisation, en complément.</p>	<p>L'analyse de l'incertitude est clairement présentée.</p> <p>Les résultats de l'analyse exploratoire basée sur une comparaison indirecte utilisant la technique de méta-analyse à polynômes fractionnaires (MAR-PF) ne peuvent être considérés.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Analyse déterministe sur les paramètres : les valeurs des paramètres sont testées dans les bornes de la variance.</p> <p>Les paramètres testés sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – taux d'actualisation ; – paramètres d'efficacité (HR SSP et SG des comparateurs hors essais cliniques) ; – utilités ; – désutilités ; – durée des EILT ; – postes de coûts ; – coûts des EILT de grades 1-2 et 3-4 ; – incidence des EILT par bras de traitement ; – proportion de patient recevant un traitement ultérieur par bras de traitement ; – durée moyenne de traitement ultérieur ; – distribution des patients recevant un traitement ultérieur par bras de traitement parmi les options thérapeutiques possibles (gamma). <p>Analyse de sensibilité probabiliste : paramètres inclus et distribution) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – paramètres d'efficacité : HR de SG et SSP des comparateurs hors essai clinique (CODA), – utilités (beta), – désutilité (gamma), – durée EI (paramètre gamma), – coûts (gamma), – coût des EI (gamma), – incidence EI (beta), – proportion des patients recevant un traitement ultérieur par traitement (beta), – durée de traitement ultérieur (normal), 	<p>En effet, les études incluses dans la MAR-PF ne permettent pas de renseigner l'efficacité relative des traitements retenus comme comparateurs dans la population des patients PD-L1 CPS\geq5, dans la mesure où le score CPS n'est renseigné que dans l'étude CheckMate-649.</p>	

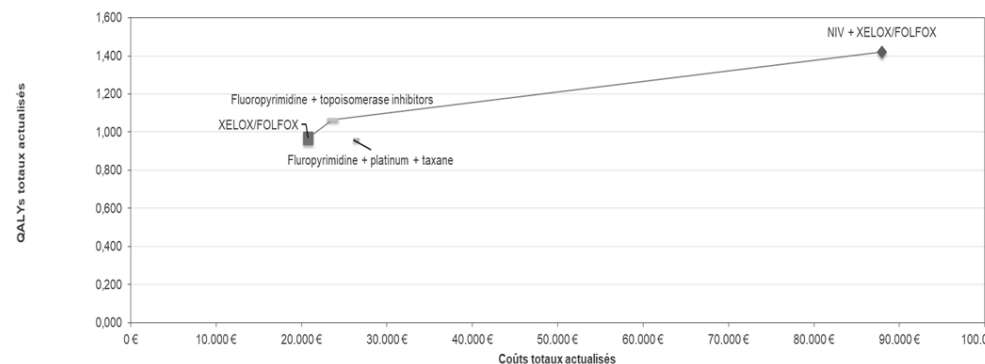
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– distribution des patients recevant un traitement ultérieur par bras de traitement parmi les options thérapeutiques possibles (gamma).		

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

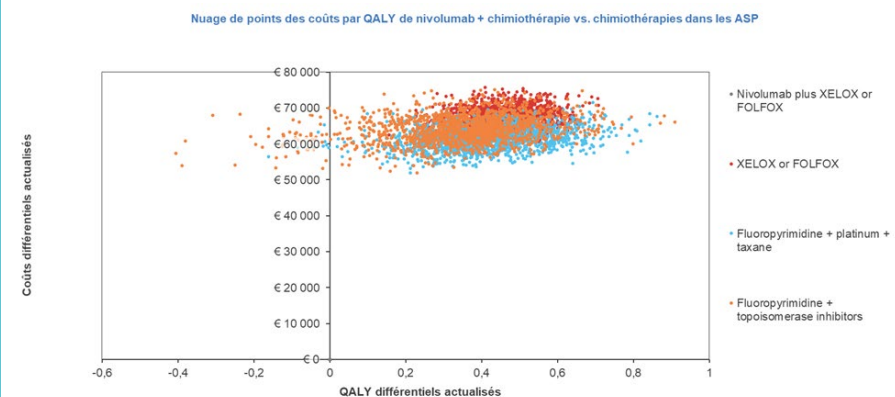
Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats de l'analyse principale						<p>Sur un horizon temporel de 8 ans, le RDCR moyen de l'analyse probabiliste de l'association de nivolumab + chimiothérapie par rapport à chimiothérapies est de 182 065 €/QALY gagné vs. 181 128 €/QALY gagné en analyse principale (écart de 0,5%).</p> <p>Courbe d'acceptabilité multi-options</p> <p>La probabilité de 80% pour nivolumab en association avec une chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 350 000 €/QALY.</p> <p><i>Courbe d'acceptabilité de nivolumab + chimiothérapie vs. chimiothérapies dans l'analyse de référence</i></p> <p>Le graphique illustre la probabilité que le traitement soit plus coûteux-efficace (axe Y, 0% à 100%) en fonction de la propension à payer (axe X, € 0 à € 400 000). Les quatre options sont : Nivolumab plus XELOX or FOLFOX (courbe grise), XELOX or FOLFOX (courbe rouge), Fluoropyrimidine + platine + taxane (courbe bleue), et Fluoropyrimidine + topoisomérase inhibiteurs (courbe orange). La courbe grise montre une probabilité croissante de 0% à 80% à mesure que la propension à payer augmente. La courbe rouge commence à 80% et diminue. La courbe bleue reste basse, autour de 10-15%. La courbe orange commence à 20%, atteint un pic de 65% à € 100 000, puis diminue.</p>
Interventions	Coûts totaux	AVG	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY	
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 774,97 €	1,29	0,97	-	-	
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602,13 €	1,44	1,07	19 539,59 €	29 052,14 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 065,72 €	1,36	0,96	Strictement dominé par Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	Strictement dominé par Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 983,63 €	1,88	1,42	146 169 €	181 128 €	

Frontière d'efficacité de l'analyse de référence

La frontière d'efficacité est constituée de Fluoropyrimidine + sel de platine suivie de Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase et de nivolumab en association avec une chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine).



Plan coût-efficacité du RDCR de nivolumab + chimiothérapies vs. chimiothérapies dans les analyses de sensibilité probabilistes (1 500 itérations)



Variation du RDCR en fonction du prix

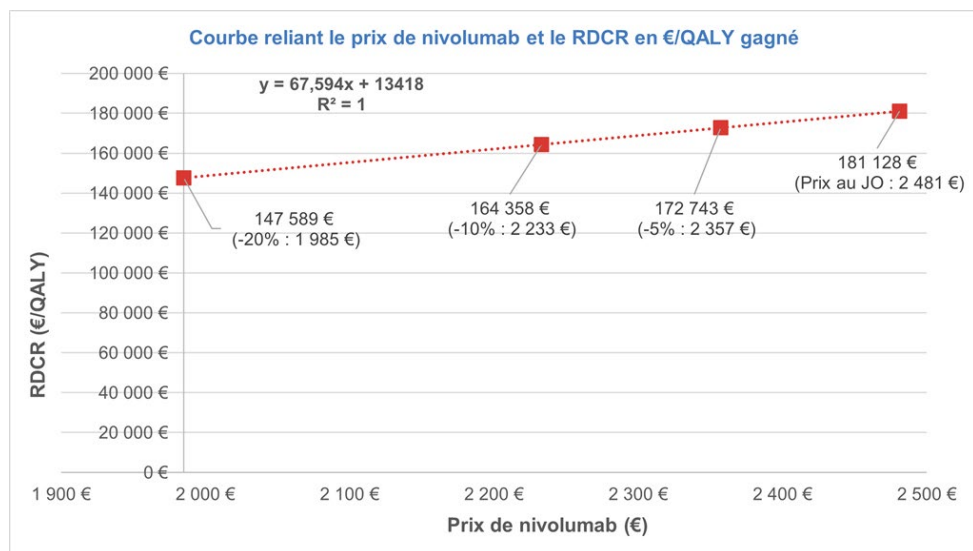
La fonction linéaire : $RDCR = a \times \text{prix} + \text{constante}$, reliant le prix de l'association nivolumab + chimiothérapie au RDCR (y) toutes choses égales par ailleurs est la suivante :

$$RDCR = 67,594 \times \text{prix} + 13\,418$$

Baisse de prix et variation du RDCR

Les analyses de sensibilité déterministes présentées ci-dessous permettent de montrer l'impact d'une réduction du prix de nivolumab variant de -5% à -20%.

Baisse de prix de nivolumab	RDCR (€/QALY)	Variation en %
Coût de nivolumab -20%	147 589 €/QALY	-18,52%
Coût de nivolumab -10%	164 358 €/QALY	-9,26%
Coût de nivolumab -5%	172 743 €/QALY	-4,63%

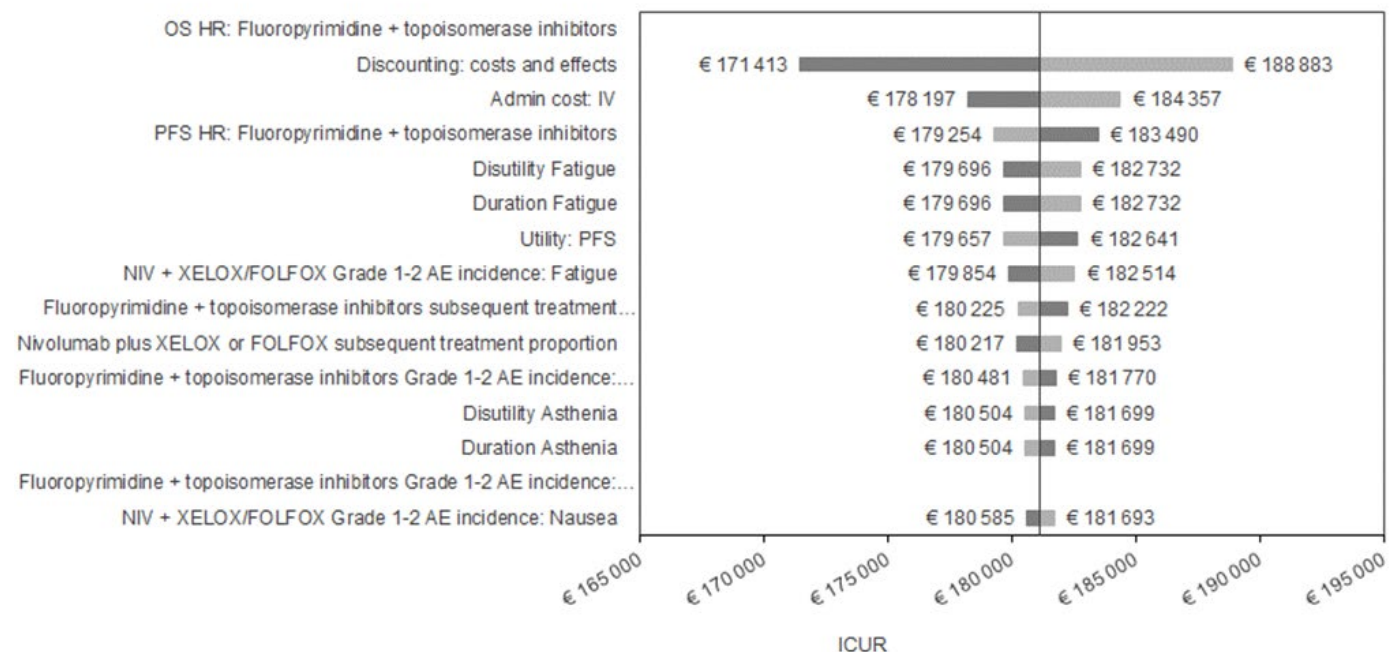


Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

D'après le diagramme de Tornado, la variable ayant le plus d'influence sur le RDCR est le HR de la SG du comparateur Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase. La variation du résultat va de la domination de la stratégie nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine), à une baisse du RDCR de 40,79% (cf. Tableau 46. Résultats de l'ASD sur les 15 paramètres influençant le plus les résultats en complément).

Nivolumab plus XELOX or FOLFOX vs. Fluoropyrimidine + topoisomerase inhibitors: ICUR



* Pour une meilleure lisibilité, le laboratoire a supprimé la variation du RDCR pour le premier et le 14ème paramètre sans explication concernant notamment la suppression du 14^{ème} paramètre.

Analyse de référence :			RDCR associé à l'ASD		% Variation du RDCR	
RDCR en €/QALY gagné de 181 128 €						
Paramètre	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
HR de SG : Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	0,90	0,65 - 1,19	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) est dominé	107 246,47 €	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) est dominé	-40,79%

Principales hypothèses sources d'incertitude

Le détail des analyses est présenté dans le tableau de l'analyse critique dans les parties correspondantes aux analyses et une synthèse est présentée dans le Tableau 47. Résultats synthétiques des analyses en scénario en complément. Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici.

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/QALY)	Variation proportionnelle du RDCR de nivo (vs. analyse de référence)
Analyse de référence					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	181 128 €	
Scénario 1A : Horizon temporel à 5 ans					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	85 449 €	1,71	1,29	225 795 €	+ 24,66%
Scénario 3 : SG - Extrapolation des bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 avec un modèle dépendant de type standard via une fonction gamma-généralisée					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 056 €	1,76	1,33	231 541 €	+27,83 %
Scénario 4A : SSP et SG - Extrapolation du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via un modèle indépendant de type spline - 2 knot hazard et application des HR de SSP/SG de la MAR pour tous les autres traitements					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	86 828 €	1,78	1,35	222 843 €	+23,03%
Scénario 4B : SSP et SG - Extrapolation des bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via des modèles indépendants de type spline - 2 knot hazard					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 812 €	1,91	1,44	161 213 €	-10,99%
Scénario 5 : Application d'une perte immédiate d'effet traitement de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) en considérant un risque instantané de progression et de décès égal à partir de 30 mois et jusqu'à la fin de la simulation à celui du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	86 848 €	1,76	1,33	238 668 €	+40,56%
Scénario 7 : Applications de scores d'utilité dépendant du bras de traitement à partir des données issues de l'étude CheckMate-649					

Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,49	157 524 €	-13,03%
Scénario 10 : Extrapolation de la durée de traitement du bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) via un modèle indépendant standard avec fonction gamma et via un modèle indépendant de type spline - 1 knot odds pour le bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	72 915 €	1,88	1,42	151 615 €	-16,29%
Scénario 11 : Application de l'efficacité du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 aux autres comparateurs					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	148 442 €	-18,05% versus chimiothérapie (T-FOX et FOLFIRI strictement dominé)
Scénario 12 : Considération d'un bras comparateur chimiothérapie unique constitué d'un pool des différentes classes thérapeutiques considérées dans l'analyse					
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	137 285 €	-24,21 % versus pool de chimiothérapies

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Objectif</p> <p>Estimer les conséquences financières annuelles sur le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) \geq 5.</p>	Cohérent avec le périmètre de la demande	Aucune
<p>Perspective</p> <p>Assurance maladie obligatoire</p>	Conforme	Aucune
<p>Horizon temporel</p> <p>3 ans</p> <p>L'industriel justifie le choix de cette durée par les incertitudes qui entourent les prévisions des parts de marché au-delà de 3 ans au regard des alternatives thérapeutiques en développement dans cette indication.</p>	Conforme au guide méthodologique	Aucune
<p>Population cible</p> <p>La population cible en année 1 est estimée entre 1389 et 1575 patients. Cette population cible a été obtenue en croisant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les données de cas incidents et leur histologie basées sur les estimations de l'INCa à partir des registres des cancers du réseau Francim (Defossez & al., 2019) ; – les données de la base de données américaine Surveillance Epidemiology and End Results permettant d'établir qu'environ 62% des patients présenteraient un adénocarcinome de l'œsophage au stade III ou IV au diagnostic ; – les données d'un registre suédois permettant d'établir qu'environ 44% des patients seraient atteints d'un adénocarcinome gastrique au stade III ou IV au moment du diagnostic ; – les données de la littérature (Zaanan & al., 2018) et de la cohorte FREGAT pour établir le pourcentage de patients HER-2 négatif ; – les données de la cohorte FREGAT permettent d'établir le pourcentage de patient recevant une première ligne de chimiothérapie ; 	<p>Acceptable</p> <p>La population cible correspond à la demande de remboursement et au périmètre de l'AMM.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
<p>– les données de l'étude CheckMate-649 (Janjigian & al., 2021) permettant d'estimer qu'environ 60% des patients atteints d'adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage présentant une tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS≥5.</p> <p>L'algorithme de calcul de la population cible est présenté dans Figure 9. Population cible de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) dans l'extension d'indication, en complément.</p> <p>Les populations cible en année 2 et 3 sont obtenues sur la base du rapport Francim (Defossez et al, 2019) qui montre une diminution de l'incidence du cancer de l'œsophage (-1,9% chez l'homme et +0,9% chez la femme soit en pondéré -1,29%) et une diminution de l'incidence du cancer de l'estomac d'année en année (-2,3% chez l'homme et -1,4% chez la femme depuis 2010 soit une diminution pondérée de -1,99%). Selon l'industriel, cette baisse de l'incidence est attribuable à divers phénomènes comme la diminution de la consommation du tabac et d'alcool.</p> <table border="1" data-bbox="147 735 1081 919"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population cible incidente sur 3 ans</td> <td>1 482</td> <td>1 456</td> <td>1 430</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyse de sensibilité : taille de la population cible via les valeurs basses et hautes de l'estimation (IB : +/- 6%)</i></p>		Année 1	Année 2	Année 3	Population cible incidente sur 3 ans	1 482	1 456	1 430		
	Année 1	Année 2	Année 3							
Population cible incidente sur 3 ans	1 482	1 456	1 430							
<p>Structure du modèle</p> <p>Dynamique de population : cohorte incidente.</p> <p>Les cohortes incidentes entrent dans le modèle annuellement et sont suivies jusqu'à la fin de l'horizon temporel.</p> <p>Le modèle estime la différence de coût total entre les deux scénarios.</p> <p>Source des données cliniques intégrées au modèle</p> <p>L'industriel a utilisé dans le cadre de la modélisation de l'impact budgétaire les données de survie sans progression et de survie globale provenant de la comparaison indirecte conduite dans le cadre de l'analyse de l'efficacité.</p>	<p>La structure du modèle est acceptable.</p> <p>Les données de survie sans progression et de survie globale proviennent des extrapolations conduites dans le cadre de l'analyse d'efficacité. Elles ont été obtenues grâce à la comparaison indirecte reposant sur la méta-analyse basée sur l'hypothèse des risques proportionnels. Ce choix méthodologique a fait l'objet d'une réserve majeure dans l'analyse de l'efficacité.</p>	<p>Aucune</p> <p>Majeure</p>								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																				
<p><i>Analyse de sensibilité : survie globale et survie sans progression issues du modèle d'efficacité utilisant les polynômes fractionnaires (IB : -0,2%)</i></p>	<p>Ainsi, les résultats de la méta-analyse conduite en analyse d'efficacité, ne permettent pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de manière robuste afin d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de nivolumab.</p>																					
<p>Identification des comparateurs : scénarios comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - scénario sans nivolumab + chimiothérapie : Fluoropyrimidine + sel de platine, Fluoropyrimidine + sel de platine + taxanes et Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase. - scénario avec nivolumab + chimiothérapie : nivolumab + Fluoropyrimidine + Sel de platine, Fluoropyrimidine + sel de platine, Fluoropyrimidine + sel de platine + taxanes, Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase. 	<p>Le laboratoire fait l'hypothèse que les régimes de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine + sel de platine, fluoropyrimidine + sel de platine + taxane et fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase sont représentatifs de la prise en charge actuelle.</p> <p>L'industriel a fait le choix de ne pas intégrer comme comparateur le traitement pembrolizumab + chimiothérapie. Le pourcentage de patients entrant dans le champ des indications des deux traitements (pembrolizumab + chimiothérapie et nivolumab + chimiothérapie) a été estimé, en vie réelle, entre 12 et 25% par l'industriel. Ce choix introduit une forte incertitude sur les résultats de la présente analyse d'impact budgétaire et en limite la portée toutefois, ce choix n'est pas susceptible de favoriser le produit évalué.</p>	Mineure																				
<p>Estimations des parts de marché</p> <p>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans le nivolumab + chimiothérapies</p> <table border="1" data-bbox="147 842 1070 1345"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 842 539 932">Scénario sans Nivolumab + chimiothérapie</th> <th data-bbox="544 842 723 932">Année 1</th> <th data-bbox="728 842 835 932">Année 2</th> <th data-bbox="840 842 1070 932">Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 935 539 1050">Part de marché de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (%)</td> <td data-bbox="544 935 723 1050">48%</td> <td data-bbox="728 935 835 1050">48%</td> <td data-bbox="840 935 1070 1050">48%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1053 539 1168">Part de marché de Fluoropyrimidine + sel de platine + taxanes (%)</td> <td data-bbox="544 1053 723 1168">40%</td> <td data-bbox="728 1053 835 1168">40%</td> <td data-bbox="840 1053 1070 1168">40%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1171 539 1286">Part de marché de Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (%)</td> <td data-bbox="544 1171 723 1286">12%</td> <td data-bbox="728 1171 835 1286">12%</td> <td data-bbox="840 1171 1070 1286">12%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1289 539 1345">Total</td> <td data-bbox="544 1289 723 1345">100%</td> <td data-bbox="728 1289 835 1345">100%</td> <td data-bbox="840 1289 1070 1345">100%</td> </tr> </tbody> </table>	Scénario sans Nivolumab + chimiothérapie	Année 1	Année 2	Année 3	Part de marché de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (%)	48%	48%	48%	Part de marché de Fluoropyrimidine + sel de platine + taxanes (%)	40%	40%	40%	Part de marché de Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (%)	12%	12%	12%	Total	100%	100%	100%	Acceptable	Aucune
Scénario sans Nivolumab + chimiothérapie	Année 1	Année 2	Année 3																			
Part de marché de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (%)	48%	48%	48%																			
Part de marché de Fluoropyrimidine + sel de platine + taxanes (%)	40%	40%	40%																			
Part de marché de Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (%)	12%	12%	12%																			
Total	100%	100%	100%																			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM			Réserve																
<p>En l'absence de l'introduction de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) sur le marché, il n'est pas attendu d'évolution des parts de marché sur un horizon temporel de 3 ans</p> <p>Les traitements retenus sont ceux de l'analyse de l'efficience.</p> <p>Les distributions des parts de marché ont été estimées à partir des résultats de l'étude en vie réelle FREGAT et repondérées sur les 3 traitements les plus utilisés. Ces taux d'utilisation sont ceux de l'ensemble de l'indication concernée.</p> <p>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec le nivolumab + chimiothérapie</p> <p>L'industriel anticipe une pénétration progressive du nivolumab + chimiothérapie avec un taux d'utilisation de ■■■■ en année 1 et de ■■■■ les deux années suivantes. Les parts de marché restantes sont attribuées en respectant la distribution initiale entre les chimiothérapies.</p> <table border="1" data-bbox="147 799 1061 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 799 427 954">Scénario avec Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)</th> <th data-bbox="427 799 663 954">Année 1</th> <th data-bbox="663 799 831 954">Année 2</th> <th data-bbox="831 799 1061 954">Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 954 427 1142">Part de marché de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) (%)</td> <td data-bbox="427 954 663 1142">■■■■</td> <td data-bbox="663 954 831 1142">■■■■</td> <td data-bbox="831 954 1061 1142">■■■■</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1142 427 1297">Part de marché de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (%)</td> <td data-bbox="427 1142 663 1297">■■■■</td> <td data-bbox="663 1142 831 1297">■■■■</td> <td data-bbox="831 1142 1061 1297">■■■■</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1297 427 1377">Part de marché de Fluoropyrimidine +</td> <td data-bbox="427 1297 663 1377">■■■■</td> <td data-bbox="663 1297 831 1377">■■■■</td> <td data-bbox="831 1297 1061 1377">■■■■</td> </tr> </tbody> </table>	Scénario avec Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	Année 1	Année 2	Année 3	Part de marché de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) (%)	■■■■	■■■■	■■■■	Part de marché de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (%)	■■■■	■■■■	■■■■	Part de marché de Fluoropyrimidine +	■■■■	■■■■	■■■■				
Scénario avec Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	Année 1	Année 2	Année 3																	
Part de marché de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) (%)	■■■■	■■■■	■■■■																	
Part de marché de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (%)	■■■■	■■■■	■■■■																	
Part de marché de Fluoropyrimidine +	■■■■	■■■■	■■■■																	

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
sel de platine + taxanes (%)					
Part de marché de Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (%)	■	■	■		
Total	100%	100%	100%		
<p>Il est attendu que l'introduction de l'association de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) modifie les parts de marché des comparateurs de manière uniforme.</p> <p>L'introduction et la diffusion de nivolumab sur le marché français ont été estimées en considérant sa place future dans les recommandations cliniques, et son statut de seule immunothérapie disponible dans l'indication.</p> <p>Analyses de sensibilité : <i>diminution de la pénétration de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) sur le marché avec ■ l'année 1, ■ l'année 2 et ■ l'année 3 (IB : -15%), inclusion de la fluoropyrimidine en monothérapie en tant que comparateur pertinent (IB : +0,3%).</i></p>					
<p>Coûts pris en compte</p> <p>Les postes de coût considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité à savoir : les coûts des traitements, les coûts de suivi liés à la pathologie, les coûts de prise en charge des EILT), les coûts des traitements ultérieurs, les coûts de fin de vie, les coûts de transport ainsi que le coût du test PD-L1.</p> <p>Un coût de test PD-L1 CPS de 56€ a été appliqué pour tous les patients du scénario avec nivolumab (quel que soit le traitement de 1e ligne). A contrario, aucun coût de test PD-L1 CPS n'est appliqué aux patients du scénario sans nivolumab.</p> <p>Par rapport à l'analyse d'efficacité soumise conjointement à la présente analyse d'impact budgétaire, les coûts suivants sont valorisés de manière identique entre les deux analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Coûts d'acquisition : valorisés à partir des Prix Publics Toutes Taxes Comprises (PPTTC) disponibles sur la base de l'Assurance Maladie (BdM_IT) et des posologies des différents traitements ; 				Acceptable	Aucune
<p>Le cancer étant une ALD, il est pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Subsiste une participation forfaitaire de 1€ mais au vu de son plafonnement à 50€ annuel, et à l'indisponibilité de données la concernant, l'industriel a fait l'hypothèse que ce choix n'aurait qu'un faible impact sur les résultats.</p>					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Coût des événements indésirables : lorsqu'ils sont valorisés à partir de la littérature (publication de Mickisch et al. 2010) ; – Coûts des actes techniques, valorisés à partir de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), version 65 (Assurance Maladie - CCAM) ; – Coûts des actes biologiques ; valorisés à partir des tarifs de l'Assurance Maladie (Table Nationale de Biologie – TNB, Nomenclature des Actes de Biologie Médicale – NABM et site de l'assurance maladie (Assurance Maladie - BdM_IT) ; – Coûts de transports : valorisés à partir du rapport des comptes de la sécurité sociale 2016 <p>Des différences dans la valorisation des coûts suivants sont à noter par rapport à l'analyse d'efficacité pour les coûts suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Coût de l'administration intraveineuse (IV) (hospitalisation) : le même Groupe Homogène de Malade (GHM) est sélectionné mais la valorisation est réalisée à partir du mode de tarification à l'activité (T2A) des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) publiés par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) ; – Coûts des EILT : les mêmes GHM que ceux de l'analyse d'efficacité ont été utilisés mais valorisation à partir de la tarification T2A de des GHS. – Coûts des consultations médicales, valorisés à partir des tarifs conventionnels de l'Assurance maladie (Assurance Maladie - BdM_IT). – Coûts de fin de vie : les mêmes GHM que ceux de l'analyse d'efficacité ont été utilisés mais valorisation à partir de la tarification T2A de ces GHS. <p>L'identification et la comptabilisation des ressources consommées est détaillée dans le Tableau 48. Coût annuel et total par poste par traitement des scénarios sans et avec Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) en complément.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : baisse de prix de 5%, 10% et 20% du nivolumab (IB : -5%, -10% et -20%)</i></p>	<p>Le fait de recourir à une valorisation des GHS au lieu des GHM permet d'avoir une valorisation basée sur les tarifs des prestations hospitalières en accord avec la perspective de l'assurance maladie obligatoire demandée pour l'AIB.</p>	
<p>Analyse de l'incertitude</p> <p>Des analyses en scénario ont simulé des variations sur la répartition des parts de marché, le prix de nivolumab, les comparateurs et la taille de la population cible incidente et la survie des patients. Une analyse en scénario a aussi été réalisée en recourant aux données de survie globale et survie sans progression issues du modèle d'efficacité utilisant</p>	<p>Les résultats de l'analyse exploratoire basée sur les résultats d'une comparaison indirecte utilisant la technique de méta-analyse à polynômes fractionnaires (MAR-PF) ne peuvent être considérés.</p> <p>En effet, les études incluses dans la MAR-PF ne permettent pas de renseigner l'efficacité relative des traitements retenus comme comparateurs</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>les polynômes fractionnaires (cf. Tableau 49. Résumé des analyses en scénario proposées).</p> <p>Incertitude paramétrique</p> <p>L'industriel a réalisé des analyses de sensibilité déterministes sur les variables suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients recevant un traitement ultérieur ;Durée moyenne de SSP (pour le coûts des produits) ; - Coûts du test PD-L1 ; - Incidence des EILT; - Coûts des EILT ; - Coût introduit lors de la progression ; - Pourcentage de SSP sur 5 ans pour chaque bras de traitement ; - Coûts de fin de vie ; - % de patients en vie sur 5 ans pour chaque bras de traitement ; - Coûts de suivi de la maladie par état de santé (SSP et SPP) par bras de traitement. 	<p>dans la population des patients PD-L1 CPS\geq5 dans la mesure où le score CPS n'est renseigné que dans l'étude CheckMate-649.</p> <p>Ainsi, les résultats de la MAR-PF ne permettent pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de manière robuste afin d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de nivolumab.</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
Effectifs des populations rejointes						Analyse de sensibilité déterministe
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	<p>Des analyses de sensibilité déterministes univariées ont été réalisées pour estimer l'impact d'une variation de +/- 20% de la valeur des paramètres sur le montant cumulé estimé à 3 ans. L'industriel a testé un nombre important de paramètres. Ceci est appréciable, d'autant que la quasi-totalité des paramètres testés a une influence très faible sur l'impact budgétaire, avec une variation de l'impact budgétaire inférieure ou égale à 4%. Seule la durée moyenne de SSP de nivolumab (assimilée à la durée moyenne de traitement) a une influence importante sur l'impact budgétaire avec une variation de \pm19% (cf. Tableau 50. Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire - Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe).</p>
Population cible		1 482	1 456	1 430	4 368	
Scénario SANS nivolumab						
Population rejointe	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine	711	699	686	2097	

	Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	593	582	572	1747
	Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	178	175	172	524

Scénario AVEC Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)

Population re- jointe	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	■	■	■	■
	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	■	■	■	■
	Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	■	■	■	■
	Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	■	■	■	■

Analyses en scénario

Les paramètres ayant le plus d'influence sur l'impact budgétaire (cf. Figure 10. Diagramme de Tornado en complément), sont :

- la diminution de la pénétration de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) sur le marché avec ■ l'année 1, ■ l'année 2 et ■ l'année 3 (IB réduit de 15%)
- la baisse du prix de nivolumab de 5%, 10% et 20% (IB réduit respectivement de 5%, 10% et 20%)

Impact budgétaire

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	■	■	■	■
IB lié aux coûts d'administration	559 716 €	1 793 390 €	3 006 553 €	5 359 660 €

IB lié aux coûts des tests PD-L1	82 992 €	81 536 €	80 080 €	244 608 €
IB lié aux coûts de suivi	298 119 €	710 845 €	931 801 €	1 940 764 €
IB lié aux coûts des évènements indésirables	- 591 426 €	-1 162 100 €	-1 141 348 €	-2 894 874 €
IB lié aux coûts des traitements ultérieurs	- 114 934 €	- 225 835 €	- 221 803 €	- 562 572 €
IB lié aux coûts de fin de vie	- 261 138 €	- 516 560 €	- 463 648 €	-1 241 346 €
IB TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████

L'impact budgétaire de l'introduction de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) dans la prise en charge des patients dans l'indication évaluée est estimé à ████████ M€ cumulés sur 3 ans pour traiter ████████ patients soit une multiplication par 2,93 des dépenses de l'Assurance maladie. Cet impact budgétaire est majoritairement imputable au coût d'acquisition du traitement par nivolumab + chimiothérapie. Les coûts annuels et totaux par poste pour les scénarios avec et sans nivolumab sont présentés dans le Tableau 48 en complément.

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Population d'analyse

Tableau 6. Résultats de SG et de SSP sur les critères de stratification de l'étude CheckMate-649 (gel de base : juillet 2020)

	SG		SSP	
	HR	IC95%	HR	IC95%
Overall (N=955)	0,70	[0,61 ; 0,81]	0,70	[0,60 ; 0,81]
Région géographique d'origine des patients				
Asie (n=228)	0,64	[0,47 ; 0,87]	0,67	[0,49 ; 0,92]
États-Unis et Canada (n=137)	0,67	[0,43 ; 1,03]	0,67	[0,43 ; 1,04]
Reste du monde (n=590)	0,74	[0,61 ; 0,89]	0,70	[0,58 ; 0,84]
Score ECOG				
0 (n=397)	0,79	[0,61 ; 1,02]	0,76	[0,59 ; 0,97]
1 (n=557)	0,63	[0,52 ; 0,76]	0,64	[0,52 ; 0,77]
Protocole de chimiothérapie reçu				
FOLFOX (n=479)	0,71	[0,57 ; 0,88]	0,67	[0,54 ; 0,83]
XELOX (n=454)	0,69	[0,55 ; 0,85]	0,71	[0,57 ; 0,88]

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.2. Choix structurants

Tableau 7. Synthèse des taux d'utilisation des classes thérapeutiques et des recommandations locales en vigueur

Classe thérapeutique	Taux d'utilisation des patients inclus dans FREGAT entre 2019 et 2018 (n=161)	TNCD	
		Oesophage 2016	Gastrique 2019
Fluoropyrimidine + sel de platine	44%		
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	36%		
Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	12%		
Fluoropyrimidine	3%		
Fluoropyrimidine + sel de platine + anthracycline	≤1%		
Sel de platine + taxane	≤1%		
Fluoropyrimidine + taxane	≤1%		

Sel de platine + inhibiteur de la topoisomérase	≤1%	●	●
Taxane + inhibiteur de la topoisomérase	≤1%	●	●
<ul style="list-style-type: none"> ● Classe thérapeutique recommandée ● Classe thérapeutique non recommandée 			

Source : dossier technique de l'industriel

Options thérapeutiques	Statut	Taux d'utilisation en pratique courante		Justification	Inclusion
		Etude 1 (à préciser)	Etude 2 (à préciser)		
Produit	AMM (date)	Par ex. 20,2 %	Par ex. 37,4 %	Par ex. Inclus dans le bras contrôle de l'essai.	Oui /Non
Produit	Par ex. Hors AMM	Par ex. 79,8%	Par ex. 62,6%	Par ex. Inclus dans le bras contrôle de l'essai.	Oui /Non
Produit	AMM (date)			Par ex. Absence de données cliniques, En cours d'évaluation par la HAS, Absence de prix publié	Oui /Non

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CheckMate-649 (gel de base : juillet 2020)

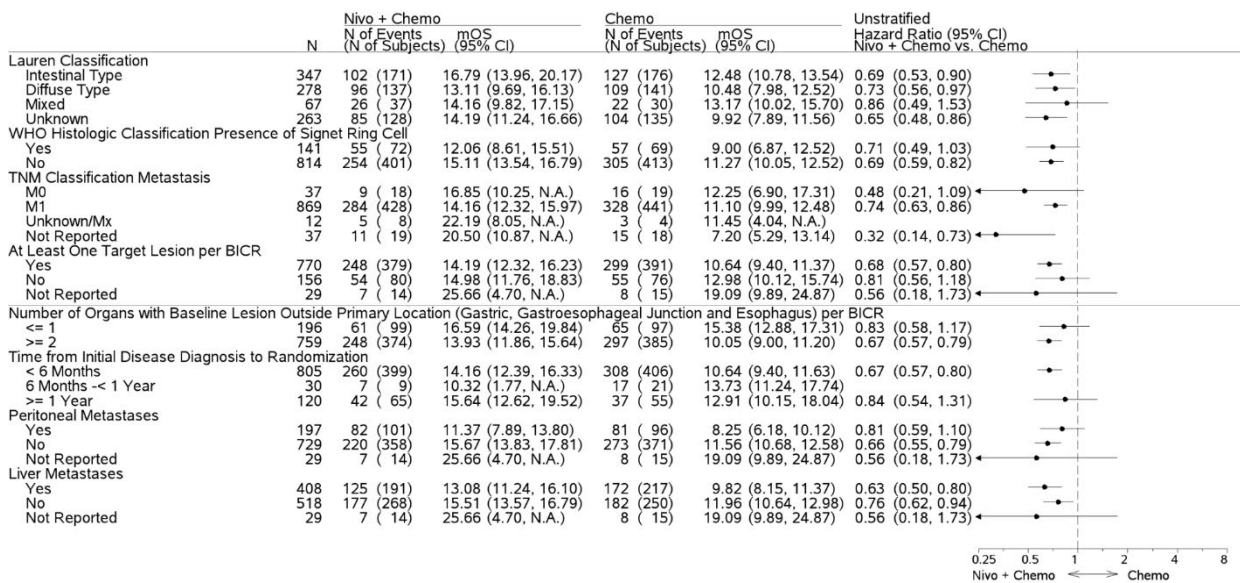
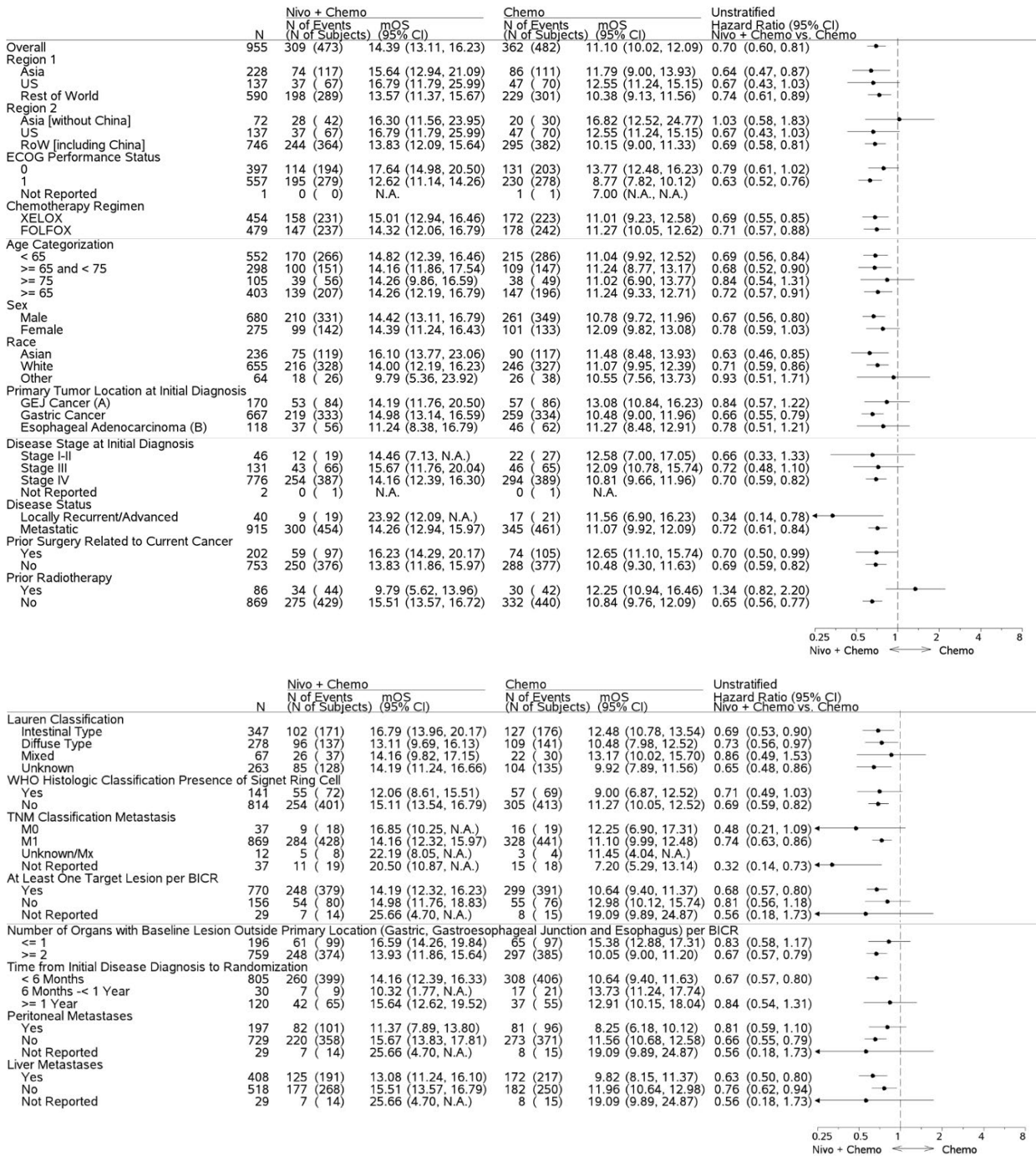
	Population avec PD-L1 CPS≥5	
	Nivolumab N=473	Placebo N=482
Age		
Médian (Min-Max), années	63,0 (18-88)	62,0 (23-90)
< 65 ans, n (%)	266 (56,2)	286 (59,3)
≥ 65 ans - < 75 ans, n (%)	151 (31,9)	147 (30,5)
≥ 75 ans, n (%)	56 (11,8)	49 (10,2)
Sexe, n (%)		
Hommes	331 (70,0)	349 (72,4)
Femmes	142 (30,0)	133 (27,6)
Type, n (%)		
Caucasien	328 (69,3)	327 (67,8)
Africain/Afro-américain	2 (0,4)	7 (1,5)
Asiatique	119 (25,2)	117 (24,3)
Autres	24 (5,1)	31 (6,4)

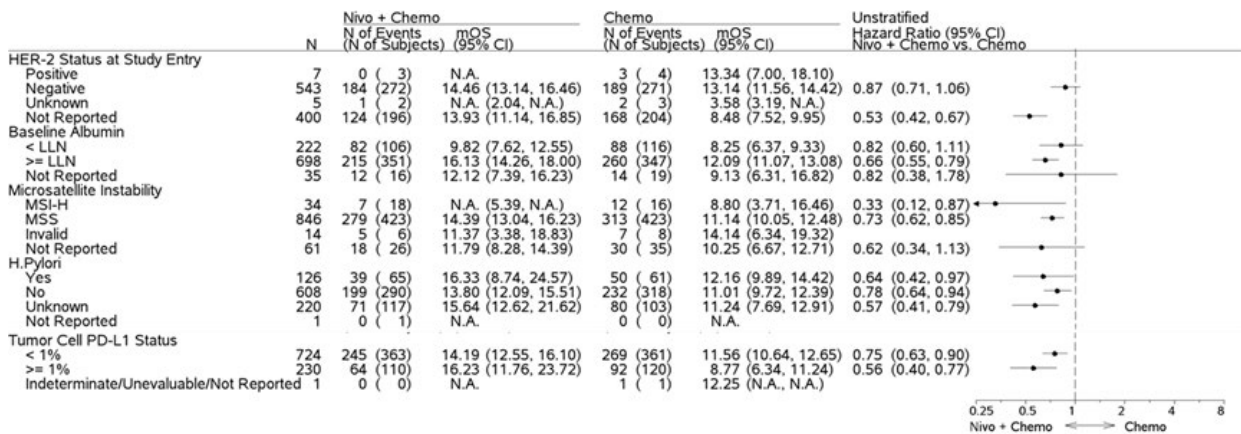
Non rapporté	0	0
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	194 (41,0)	203 (42,1)
1	279 (59,0)	278 (57,7)
Diagnostic initial, n (%)		
Cancer de la jonction œso-gastrique	84 (17,8)	86 (17,8)
Cancer gastrique	333 (70,4)	334 (69,3)
Adénocarcinome de l'œsophage	56 (11,8)	62 (12,9)
Stade de la maladie au diagnostic initial, n (%)		
I	4 (0,8)	4 (0,8)
II	15 (3,2)	23 (4,8)
III	66 (14,0)	65 (13,5)
IV	387 (81,8)	389 (80,7)
Non rapporté	1 (0,2)	1 (0,2)
Statut de la maladie, n (%)		
Récidive locale	3 (0,6)	1 (0,2)
Métastatique	454 (96,0)	461 (95,6)
Localement avancé	16 (3,4)	20 (4,1)
Classification pathologique de la tumeur à l'inclusion, n (%)		
ypTx	151 (31,9)	142 (29,5)
ypT0	4 (0,8)	2 (0,4)
ypT1	5 (1,1)	5 (1,0)
ypT2	15 (3,2)	19 (3,9)
ypT3	108 (22,8)	115 (23,9)
ypT4	123 (26,0)	137 (28,4)
Inconnu/Non reporté	67 (13,1)	62 (12,8)
Classification pathologique des ganglions à l'inclusion, n (%)		
ypNX	154 (32,6)	140 (29,0)
ypN0	33 (7,0)	26 (5,4)
ypN1	67 (14,2)	75 (15,6)
ypN2	66 (14,0)	91 (18,9)
ypN3	84 (17,8)	88 (18,3)
Inconnu/Non reporté	69 (14,6)	62 (12,8)
Classification pathologique des métastases à l'inclusion, n (%)		
Mx	6 (1,3)	3 (0,6)
M0	18 (3,8)	19 (3,9)
M1	428 (90,5)	441 (91,5)
Inconnu /Non reporté	21 (4,4)	19 (3,9)
Statut HER-2, n(%)		

Positif	3 (0,6)	4 (0,8)
Négatif	272 (57,5)	271 (56,2)
Non connu	2 (0,4)	3 (0,6)
Non rapporté	196 (41,4)	204 (42,3)

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 1. Analyse en sous-groupe : SG dans la population de l'étude CheckMate-649 avec PD-L1 CPS≥5





Source : réponses échange technique de l'industriel

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai CheckMate-649 et de la cohorte FREGAT

Caractéristiques	CheckMate-649			Cohorte FREGAT Erreur ! Signet non défini. Population répondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude CheckMate-649 (N=413)
	Patients PD-L1 CPS≥5			
	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (N=473)	Chimiothérapie (N=482)	Total (N=955)	
Genre (n, %)				
Hommes	331 (70,0)	349 (72,4)	680 (71,2)	345 (83,5)
Femmes	142 (30,0)	133 (27,6)	275 (28,8)	68 (16,5)
Age (années)				
Moyenne	61,2	60,7	60,9	61,1
Médiane	63,0	62,0	62,0	62,0
< 65 ans (n,%)	266 (56,2)	286 (59,3)	552 (57,8)	-
≥ 65 ans (n,%)	207 (43,8)	196 (40,7)	403 (42,2)	-
≥ 75 ans (n,%)	56 (11,8)	49 (10,2)	105 (11,0)	-
Poids moyen (kg, ET)	68,33 (16,7)	67,62 (15,6)	67,97 (16,3)	76,1 (17,9)
Localisation de la tumeur au diagnostic (n,%)				
Jonction œso-gastrique	84 (17,8)	86 (17,8)	170 (17,8)	160 (38,7)
Gastrique	333 (70,4)	334 (69,3)	667 (69,8)	149 (36,1)
Adénocarcinome de l'œsophage	56 (11,8)	62 (12,9)	118 (12,4)	104 (25,2)
Classification du statut du cancer (n,%)				
Localement récurrent	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,4)	-
Métastatique	454 (96,0)	461 (95,6)	915 (95,8)	95%

Caractéristiques	CheckMate-649			Cohorte FREGATE Erreur ! Signet non défini.
	Patients PD-L1 CPS≥5			
	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (N=473)	Chimiothérapie (N=482)	Total (N=955)	Population répondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude CheckMate-649 (N=413)
Localement avancé	16 (3,4)	20 (4,1)	36 (3,8)	-
Statut HER-2 (n,%)				
Positif	3 (0,6)	4 (0,8)	7 (0,7)	0
Négatif	272 (57,5)	271 (56,2)	543 (56,9)	297 (71,9)
Inconnu/non reporté	198 (41,8)	207 (42,9)	405 (42,4)	116 (28,1)
Score de performance ECOG (n,%)				
0	194 (41,0)	203 (42,1)	397 (41,6)	259 (62,7)
1	279 (57,7)	278 (57,7)	557 (58,3)	154 (37,3)
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
Non reporté	0	1 (0,2)	1 (0,1)	0
Statut PD-L1 (n,%)				
CPS≥1	0	0	0	-
CPS≥5	473 (100)	482 (100)	955 (100)	-
CPS≥10	0	0	0	-

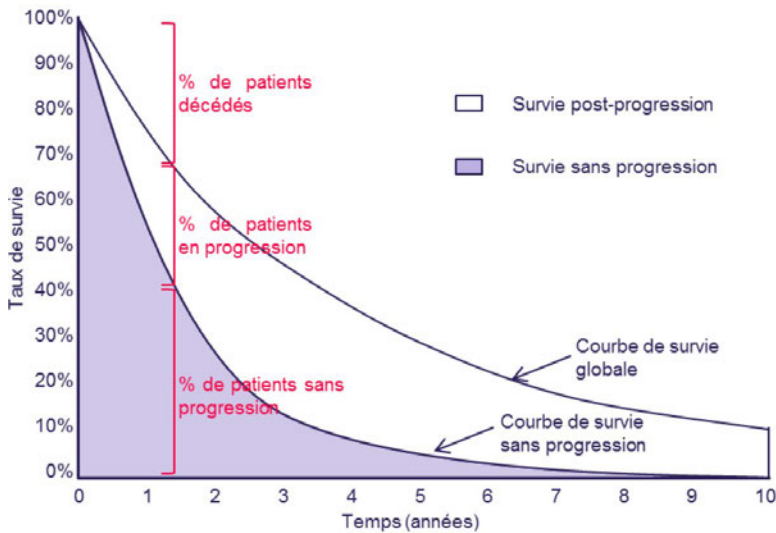
Abbréviations : CPS : Combined Positive Score

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.3.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel)



Source : dossier technique de l'industriel

Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables

Tableau 10. Sources utilisées pour l'identification des EILT des différents comparateurs

Classe thérapeutique	Source pour les EILT
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	CheckMate-649
Fluoropyrimidine + sel de platine (FOLFOX)	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane (T-FOX)	Al-batran et al.
Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (FOLFIRI)	Dank et al.
Fluoropyrimidine (LV5FU2) (dans le cadre de l'analyse de scénario n°6)	Hironaka et al.

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 11. EILT d'intérêt intégrés dans la modélisation

Événements indésirables sélectionnés	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)		Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)		Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase		Fluoropyrimidine + sel de platine
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2
Augmentation de l'ALAT	0%	0%	0%	0%	26,5%	3,2%	0%
Augmentation de l'amylase	6,2%	2,6%	0%	0%	0%	0%	0%
Anémie	19,7%	6,2%	20,4%	2,8%	76,6%	11,4%	83,3%
Anorexie	0%	0%	0%	0%	13,2%	3%	0%
Augmentation de la phosphatase alcaline	0%	0%	0%	0%	47,7%	5,2%	0%
Augmentation de l'ASAT	0%	0%	0%	0%	24,7%	2,5%	0%

Événements indésirables sélectionnés	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)		Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)		Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase		Fluoropyrimidine + sel de platine
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	
Asthénie	0%	0%	0%	0%	31,1%	7,2%	0%
Augmentation de la bilirubinémie	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Diminution de l'appétit	0%	0%	14,2%	2,4%	0%	0%	0%
Diarrhée	28,2%	3,4%	24,3%	3%	41,9%	21,6%	59,7%
Fatigue	22%	3,2%	19,5%	2,4%	0%	0%	65,3%
Neutropénie fébrile	0,2%	2,1%	0%	0%	0%	4,8%	0%
Hyperbilirubinémie	0%	0%	0%	0%	3,9%	8,4%	0%
Hypoalbuminémie	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Hyponatrémie	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Infection	0%	0%	0%	0%	4,2%	3%	16,7%
Leucopénie	0%	0%	0%	0%	49,8%	16,3%	44,4%
Augmentation de la lipase	5,4%	4,7%	2,8%	2,1%	0%	0%	0%
Mucite	0%	0%	0%	0%	0%	0%	31,9%
Nausée	39,6%	1,3%	35,5%	2,4%	46,1%	4,8%	61,1%
Neuropathie	24,6%	4,9%	22,3%	2,2%	0%	0%	0%
Sensation de toxicité neurosensorielle	0%	0%	0%	0%	0%	0%	52,8%
Neutropénie	11,3%	15,4%	11,4%	12%	41,3%	24,8%	13,9%
Diminution du nombre de neutrophiles	9,6%	11,1%	6,9%	8,9%	0%	0%	0%
Douleur	0%	0%	0%	0%	0%	0%	44,4%
Érythrodysesthésie palmoplantaire	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Neuropathie sensorielle périphérique	14,5%	2,1%	10,1%	2,2%	0%	0%	0%
Diminution du nombre de plaquettes	17,7%	2,6%	10,6%	3,3%	0%	0%	0%
Stomatite	0%	0%	0%	0%	13,2%	2,4%	0%
Thrombocytopénie	19%	2,3%	0%	0%	0%	0%	0%
Thrombopénie	0%	0%	0%	0%	0%	0%	43,1%
Vomissement	22%	1,9%	17,7%	3%	32,9%	6,6%	44,4%
Perte de poids	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Diminution du nombre de globules blancs	11,1%	3,6%	0%	0%	0%	0%	0%

ALAT : Alanine aminotransférase / ASAT : Aspartate amino transférase
Source : dossier technique de l'industriel

- Instauration d'un traitement consécutif

Tableau 12. Protocoles de traitements ultérieurs utilisés dans FREGAT et recommandés par le TNCD

Classe	Régime	n	%
Fluoropyrimidine + Inhibiteur de la topoisomérase	FOLFIRI : acide folinique + 5-FU + Irinotecan	31	43,7%
Fluoropyrimidine + sel de platine	FOLFOX : acide folinique + 5-FU + Oxaliplatine	26	36,6%
Taxane	Paclitaxel	6	8,5%
Taxane	Docétaxel	5	7,0%
Inhibiteur de la topoisomérase	Irinotécan	3	4,2%
Total		71	100%

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.3.3. Estimation des courbes de survies

Sources de données

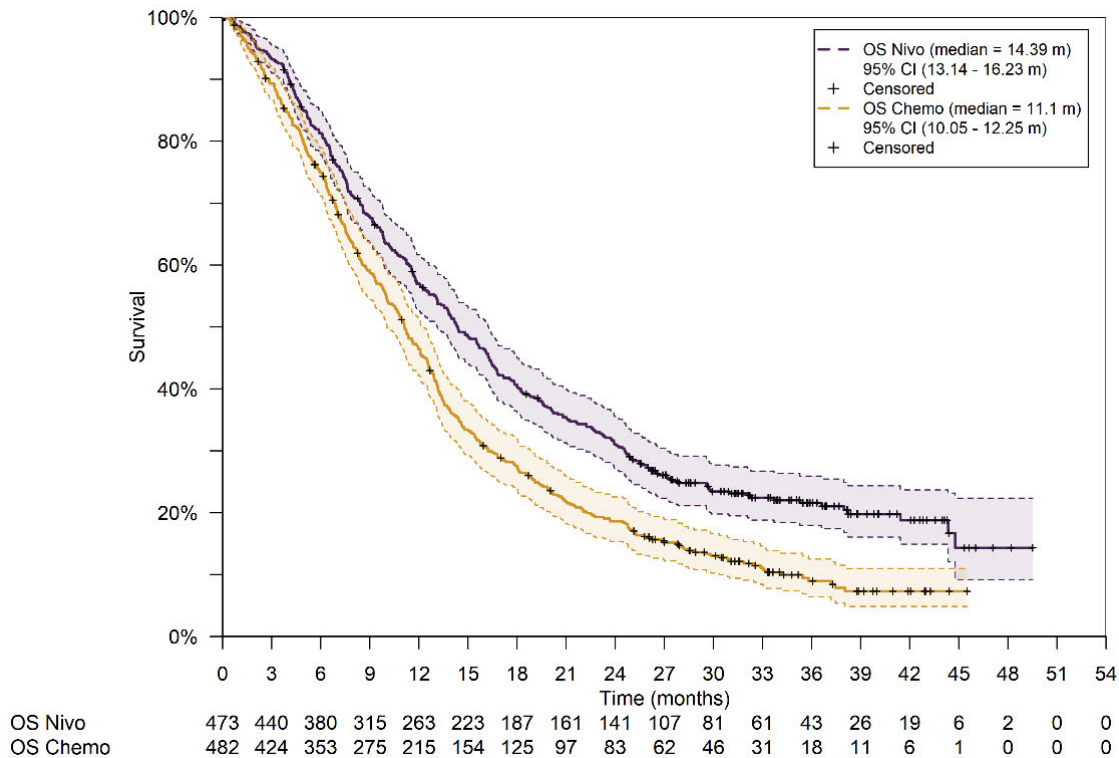
Survie globale

Tableau 13. Analyse de la SG (co-critère principal) de l'étude CheckMate-649

	Analyse intermédiaire (juillet 2020)		Dernier gel de base (juillet 2021)	
	Nivolumab + chimio N=473	Chimio N= 482	Nivolumab + chimio N=473	Chimio N=482
Évènements, n (%)	309 (65,3)	362 (75,1)	363 (76,8)	416 (86,3)
SG médiane (IC95%)	14,39 (13,11 ; 16,23)	11,10 (10,02 ; 12,0)	14,39 (13,08 ; 16,23)	11,10 (10,02 ; 12,09)
HR (IC95%)	0,71 (0,59 ; 0,86)		0,70 (0,61 ; 0,81)	

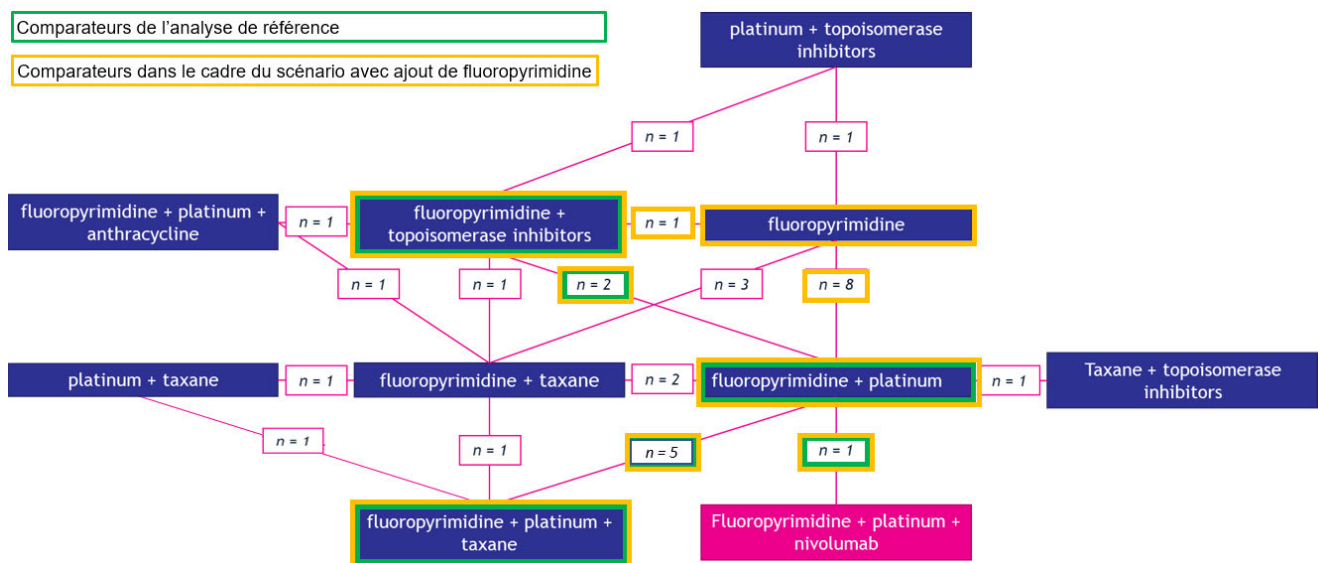
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 3. SG – Patients PD-L1 CPS≥5 (gel de base : juillet 2021)



Source : dossier technique de l'industriel

Figure 4. Réseau de la MAR - SG



Source : dossier technique de l'industriel

Survie sans progression

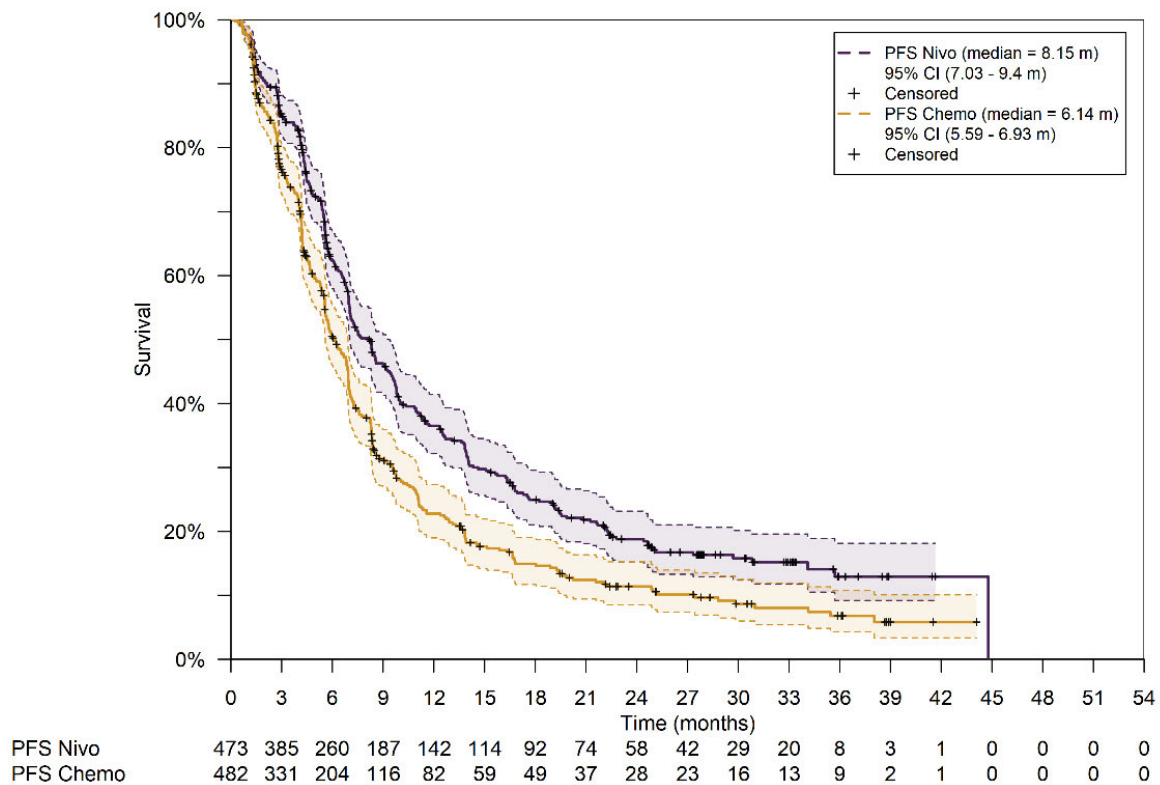
Tableau 14. Analyse de la SSP (co-critère principal) de l'étude CheckMate-649

	Analyse intermédiaire (juillet 2020)		Dernier gel de base (juillet 2021)	
	Nivolumab + chimio N=473	Chimio N= 482	Nivolumab + chimio N=473	Chimio N=482

Évènements, n(%)	328 (69,3)	350 (72,6)	350 (74,0)	370 (76,8)
SSP médiane (IC95%)	7,69 (7,03 ; 9,17)	6,05 (5,55 ; 6,90)	8,15 (7,03 ; 9,17)	6,14 (5,55 ; 6,90)
HR (IC95%)	0,68 (0,56 ; 0,81)		0,70 (0,60 ; 0,81)	

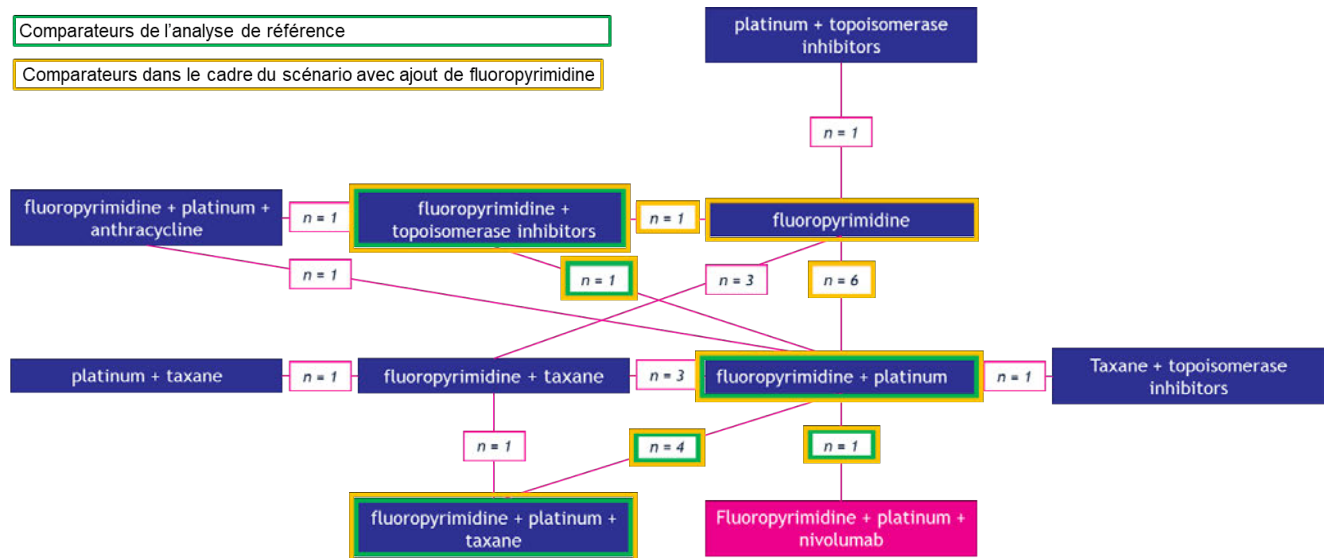
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 5. SSP – Patients PD-L1 CPS≥5 (gel de base : juillet 2021)



Source : dossier technique de l'industriel

Figure 6. Réseau de la MAR – SSP

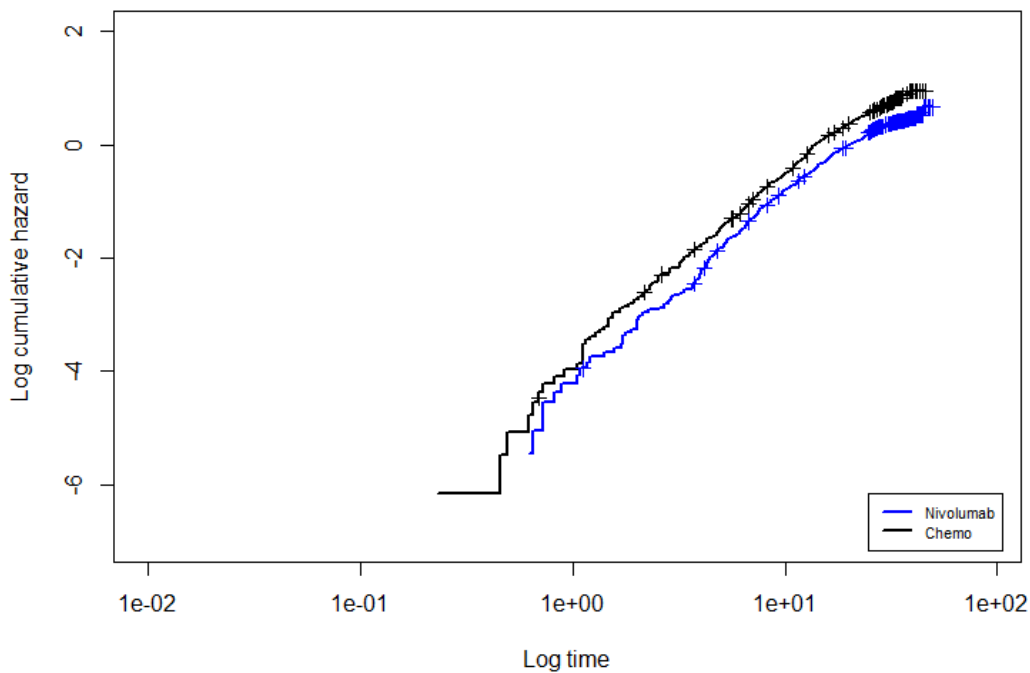


Source : dossier technique de l'industriel

Méthode d'estimation

Survie globale

Figure 7. Logarithme des risques cumulés – patients PD-L1 CPS≥5 - SG



Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 15. Valeurs des critères AIC/BIC et taux de SG modélisés à 5 ans avec les différents modèles dépendants testés dans le cadre de l'analyse de référence et le scénario 3

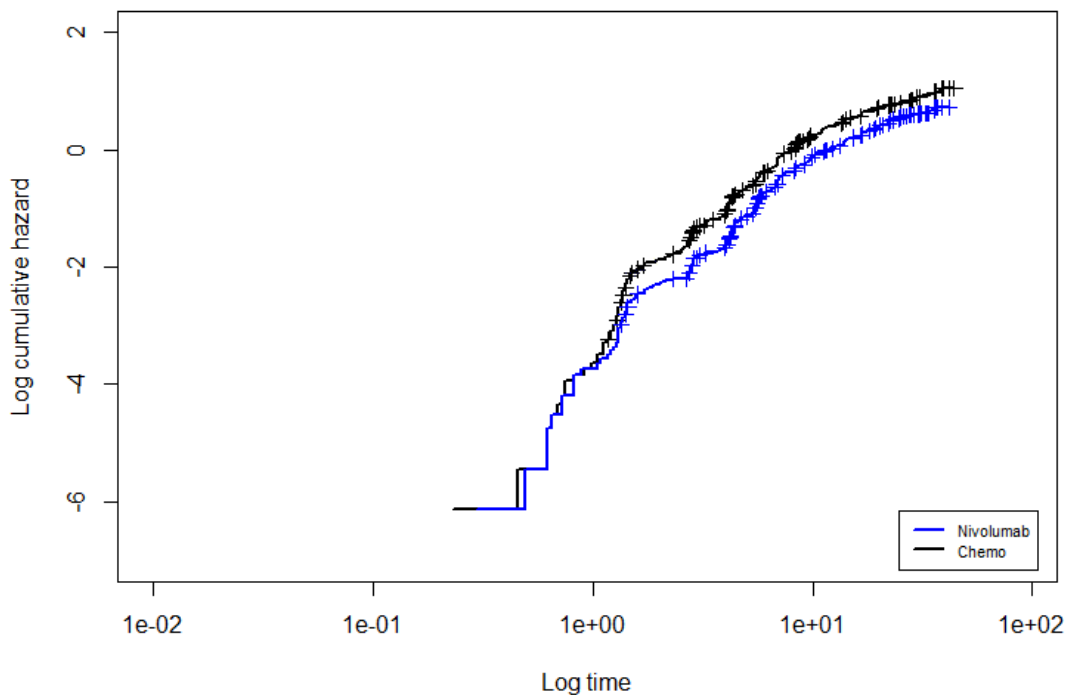
Paramétrisation	AIC	BIC	Rang	Taux de SG à 5 ans
-----------------	-----	-----	------	--------------------

Type de modèle					Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)
Spline	2-knot hazard	6010	6034	1	10,1%	3,5%
	1-knot odds	6015	6035	2	8,3%	5,1%
	2-knot normale	6015	6039	3	8,8%	4,7%
	2-knot odds	6016	6040	4	9,1%	5,6%
	1-knot hazard	6018	6038	5	7,8%	2,4%
	1-knot normale	6021	6040	6	6,8%	3,5%
Standard	Log-logistique	6013	6028	1	8,5%	5,2%
	Gamma généralisée	6021	6040	2	6,9%	2,9%
	Log-normale	6029	6043	3	8,8%	4,7%
	Gamma	6046	6061	4	4,2%	0,9%
	Weibull	6060	6074	5	4,1%	0,8%
	Exponentielle	6086	6096	6	6,8%	2%
	Gompertz	6087	6102	7	5,7%	1,5%

AIC : Akaike's information criterion ; BIC : Bayesian information criterion
Source : dossier technique de l'industriel

Survie sans progression

Figure 8. Logarithme des risques cumulés - Patients PD-L1 CPS \geq 5 - SSP



Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 16. Valeurs des critères BIC et AIC des différents modèles dépendants testés dans le cadre de l'analyse de référence et le scénario 2 - SSP

Type de modèle	Paramétrisation	AIC	BIC	Rang
Spline	2-knot hazard	4859	4884	1
	2-knot normale	4860	4885	2
	2-knot odds	4861	4886	3
	1-knot odds	4866	4885	4
	1-knot hazard	4868	4887	5
	1-knot normale	4877	4896	6
Standard	Log-logistique	4874	4889	1
	Log-normale	4877	4892	2
	Gamma-généralisée	4877	4896	3
	Gamma	4979	4994	4
	Gompertz	4982	4996	5
	Weibull	4993	5007	6
	Exponentielle	4995	5005	7

AIC : Akaike's information criterion ; BIC : Bayesian information criterion
 Source : dossier technique de l'industriel

Données introduites dans le modèle

4.1.3.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 17. Analyse de la proportion d'EILT modélisés par rapport aux EILT observés dans l'essai

Evènements indésirables (EI)		EI liés au traitement	
		Nivolumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
Tous grades	Total modélisés	1496	1190
	Total observés	3303	2415
	Ratio modélisés / observés	45,3%	49,3%
Grades 3-4	Total modélisés	318	226
	Total observés	504	332
	Ratio modélisés / observés	63,1%	68,1%

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.4.1. Sources de données

Tableau 18. Nombre de patients ayant complété un questionnaire et taux de complétion à chaque intervalle de temps

Follow-up (weeks)	N unique subj. completed	N patients potentially able to fill out	% of unique subj. completed questionnaire
Baseline	893	955	94%
7	739	950	78%
13	615	783	79%
19	491	669	73%
25	410	538	76%
31	336	432	78%
37	280	364	77%
43	233	305	76%
49	195	256	76%
55	170	218	78%
61	149	198	75%
67	133	165	81%
73	114	148	77%
79	95	126	75%
85	89	114	78%
91	85	101	84%
97	78	99	79%
103	69	85	81%
109	33	46	72%
115	30	36	83%
121	25	30	83%
127	23	26	88%
133	16	21	76%
139	14	17	82%
145	13	14	93%
151	13	14	93%
157	9	11	82%
163	8	8	100%
169	6	8	75%
175	5	5	100%

181	5	5	100%
187	3	5	60%
193	1	1	100%
FOLLOW-UP 1	517	906	57%
FOLLOW-UP 2	299	617	48%
SURVIVAL FOLLOW-UP 1	186	418	44%
SURVIVAL FOLLOW-UP 2	114	283	40%
SURVIVAL FOLLOW-UP 3	87	182	48%
SURVIVAL FOLLOW-UP 4	57	133	43%
SURVIVAL FOLLOW-UP 5	46	94	49%
SURVIVAL FOLLOW-UP 6	33	73	45%
SURVIVAL FOLLOW-UP 7	27	48	56%
SURVIVAL FOLLOW-UP 8	17	31	55%
SURVIVAL FOLLOW-UP 9	10	16	63%
SURVIVAL FOLLOW-UP 10	5	9	56%
SURVIVAL FOLLOW-UP 11	3	5	60%
SURVIVAL FOLLOW-UP 12	2	2	100%

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.4.2. Méthode d'estimation

Tableau 19. Scores d'utilité par état de santé (patients PD-L1 CPS \geq 5) dépendants du traitement reçu issus de l'étude CheckMate-649

Traitement	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et ensemble des comparateurs non inclus dans l'étude CheckMate-649
SSP	0,809	0,780
SPP	0,736	0,686

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 20. Scores d'utilité par état de santé estimés via un modèle linéaire à effets mixtes

Etat de santé	Valeur moyenne	SE
SSP	0,759	0,007
SPP	0,637	0,010

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 21. Scores d'utilité par état de santé identifiés dans la littérature

Etat de santé	Valeur	Sources
SSP	0,7292	(NICE, TA208)
SPP	0,577	(NICE, TA208), (NICE, TA179)

Tableau 22. Désutilités associées aux EILT modélisés

Effet indésirable	Désutilité	Commentaire
Anémie	0,0810	(NICE, [ID1182])
Anorexie	0,0380	Similaire à diminution de l'appétit
Asthénie	0,2040	Similaire à fatigue
Augmentation de l'ALAT	0,0810	Similaire à anémie
Augmentation de l'amylase	0,0810	Similaire à anémie
Augmentation de l'ASAT	0,0810	Similaire à anémie
Augmentation de la bilirubinémie	0,1238	Similaire à hyperbilirubinémie
Augmentation de la lipase	0,0810	Similaire à anémie
Augmentation de la phosphatase alcaline	0,0810	Similaire à anémie
Diarrhée	0,2610	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Diminution de l'appétit	0,0380	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Diminution du nombre de globules blancs	0,1238	Similaire à neutropénie
Diminution du nombre de neutrophiles	0,1238	Similaire à neutropénie
Diminution du nombre de plaquettes	0,0810	Similaire à thrombocytopénie
Douleur	0,1238	Moyenne des désutilités du rapport (NICE, [ID1182])
Érythrodysesthésie palmoplantaire	0,0400	Similaire à stomatite
Fatigue	0,2040	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Hyperbilirubinémie	0,1238	Moyenne des désutilités du rapport (NICE, [ID1182])
Hypoalbuminémie	0,1238	Similaire à hyperbilirubinémie
Hyponatrémie	0,1238	Moyenne des désutilités du rapport (NICE, [ID1182])
Infection	0,1238	Moyenne des désutilités du rapport (NICE, [ID1182])
Leucopénie	0,1238	Similaire à neutropénie
Mucite	0,0400	Similaire à stomatite
Nausée	0,2550	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Neuropathie	0,1238	Moyenne des désutilités du rapport (NICE, [ID1182])
Neuropathie sensorielle périphérique	0,1238	Similaire à neuropathie
Neutropénie	0,1238	Moyenne des désutilités du rapport (NICE, [ID1182])
Neutropénie fébrile	0,1238	Similaire à neutropénie
Perte de poids	0,0380	Similaire à diminution de l'appétit
Sensation de toxicité neurosensorielle	0,1238	Moyenne des désutilités du rapport (NICE, [ID1182])
Stomatite	0,0400	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Thrombocytopénie	0,0810	Similaire à anémie
Thrombopénie	0,0810	Similaire à thrombocytopénie

Effet indésirable	Désutilité	Commentaire
Vomissement	0,0300	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 23. Durées associées aux désutilités des EILT

Effet indésirable	Durée (jour)	Commentaire
Anémie	28	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Anorexie	19	Similaire à diminution de l'appétit
Asthénie	28	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Augmentation de l'ALAT	28	Similaire à anémie
Augmentation de l'amylase	28	Similaire à anémie
Augmentation de l'ASAT	28	Similaire à anémie
Augmentation de la bilirubinémie	28	Similaire à hyperbilirubinémie
Augmentation de la lipase	28	Similaire à anémie
Augmentation de la phosphatase alcaline	28	Similaire à anémie
Diarrhée	19	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Diminution de l'appétit	19	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Diminution du nombre de globules blancs	24	Similaire à neutropénie
Diminution du nombre de neutrophiles	24	Similaire à neutropénie
Diminution du nombre de plaquettes	24	Similaire à neutropénie
Douleur	24	Moyenne des durées de résolution du rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Érythrodysesthésie palmoplantaire	84	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Fatigue	108	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Hyperbilirubinémie	24	Moyenne des durées de résolution du rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Hypoalbuminémie	24	Similaire à hyperbilirubinémie
Hyponatrémie	24	Moyenne des durées de résolution du rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Infection	24	Moyenne des durées de résolution du rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Leucopénie	24	Similaire à neutropénie
Mucite	84	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Nausée	19	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Neuropathie	24	Moyenne des durées de résolution du rapport du NICE (NICE, [ID1182])

Neuropathie sensorielle périphérique	24	Similaire à neuropathie
Neutropénie	24	Moyenne des durées de résolution du rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Neutropénie fébrile	24	Similaire à neutropénie
Perte de poids	19	Similaire à diminution de l'appétit
Sensation de toxicité neurosensorielle	24	Moyenne des durées de résolution du rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Stomatite	84	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Thrombocytopénie	24	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])
Thrombopénie	24	Similaire à thrombocytopénie
Vomissement	19	Rapport du NICE (NICE, [ID1182])

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 24. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Indépendant du traitement reçu dans l'état SSP et SPP.	Approche conservatrice puisque l'utilité par état de santé est plus élevée dans le bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) que dans le bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine).	Application d'une utilité spécifique aux traitements et retrait des désutilités liées aux EILT. Application de scores d'utilité estimés à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes Application de scores d'utilités identifiés dans la littérature
Désutilité associée aux EILT	Les désutilités associées aux EILT pour cette indication ont été considérées similaires à celles recueillies dans le cadre de l'évaluation du carcinome à cellules rénales. Des hypothèses de similarités entre EILT ont dues être effectuées. A défaut, des moyennes ont été estimées et appliquées pour valeurs et durées.	Absence de données de désutilité associée aux EILT spécifiques de l'indication concernée.	Décréments d'utilité liés aux EILT non pris en compte

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 25. Coût d'acquisition des traitements

Produit	Conditionnement	Prix HT	Prix TTC	Inscription	Source
Nivolumab	10 mg/mL Flacon de 24 mL	2 430,14 €	2 481,18 €	Liste en sus	JO (date source : 24/04/2019)
5-fluorouracile	Flacon	/	/	Intra-GHS (Non inscrit sur la liste en sus)	BdM_IT
Acide folinique	Flacon	/	/	Intra-GHS (Non inscrit sur la liste en sus)	BdM_IT
Oxaliplatine	Flacon	/	/	Intra-GHS (radiation liste en sus depuis le 01/03/2010)	BdM_IT
Docétaxel	Flacon	/	/	Intra-GHS (radiation de la liste en sus depuis le 01/03/2012)	BdM_IT
Irinotécan	Flacon	/	/	Intra-GHS (radiation liste en sus depuis le 11/05/2005)	BdM_IT

Source : dossier technique de l'industriel

Coûts d'administration des traitements

Tableau 26. Valorisation du coût d'administration d'une séance de chimiothérapie

Sec-teur	GHM	Libellé	Taux de sondage(ENC 2018)	ERE (ENC 2018)	Effectif PMSI 2020 (Scan santé)	Coût complet hors structure(ENC 2018)	Coût direct des spécialités pharmaceutiques facturables en sus (ENC 2018)	Coût hors structure avec retrait des spécialités pharmaceutiques facturables en sus	Tarif T2A 2021	Coût à considérer (€2021)
----------	-----	---------	---------------------------	----------------	---------------------------------	---------------------------------------	---	---	----------------	---------------------------

											(€2021)
Public	28Z07Z	Chimiothérapie pour tumeur, en séances	18,8%	Correct	2 107 664	1 170,85 €	699,18 €	471,67 €	GHS 9606 : 415,56 €	415,56 €	415,56 €
Privé	28Z07Z	Chimiothérapie pour tumeur, en séances	7,8%	Mauvais	763 920	939,29 €	689,70 €	249,60 €	GHS 9606 : 321,38 €	321,38 €	321,38 €
Coût moyen pondéré											390,51 €
Coût de transport											104,01 €
Coût total de l'administration d'une séance de chimiothérapie											494,51 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 27. Fréquence d'utilisation des ressources identifiées dans les guides ALD

Ressource	Fréquence par état de santé		Source
	SSP	SPP	
Consultations médicales pendant les 3 premières années			
Médecin généraliste	1 visite tous les 3 mois	1 visite tous les 3 mois	Guide ALD estomac (HAS GUIDE – ALD. Cancer de l'estomac, 2011)
Oncologue médical	1 visite tous les 3 mois	1 visite tous les 3 mois	
Gastro-entérologue	1 visite tous les 3 mois	1 visite tous les 3 mois	
Actes techniques pendant les 3 premières années			
Scan thoraco-abdominal	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	Guide ALD estomac (HAS GUIDE – ALD. Cancer de l'estomac, 2011)
Actes de biologie médicale	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Hypothèse
Consultations médicales pendant les années 4 et 5 et au-delà (hypothèse après 5 ans en raison du stade des patients)			
Médecin généraliste	1 visite tous les 6 mois	1 visite tous les 6 mois	

Oncologue médicale	1 visite tous les 6 mois	1 visite tous les 6 mois	Guide ALD estomac (HAS GUIDE – ALD. Cancer de l'estomac, 2011)
Gastro-entérologue	1 visite tous les 6 mois	1 visite tous les 6 mois	
Actes de biologie médicale	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Hypothèse
Actes techniques pendant les années 4 et 5 et au-delà (hypothèse après 5 ans en raison du stade des patients)			
Scan thoraco-abdominal	Tous les ans	Tous les ans	Guide ALD estomac (HAS GUIDE – ALD. Cancer de l'estomac, 2011)
Actes de biologie médicale	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Hypothèse
Actes techniques à la progression			
Endoscopie	A la progression		Guide ALD œsophage (HAS. GUIDE – ALD. Cancer de l'œsophage, 2011)
Scan thoraco-abdominal	A la progression		Guide ALD œsophage (HAS. GUIDE – ALD. Cancer de l'œsophage, 2011)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 28. Valorisation du coût des consultations médicales

	Activités des médecins APE France métropolitaine (2019) - tout acte	Nombre de médecins APE (2019)	Honoraires (y compris dépassement+ déplacement)	Coût (€2019)	Coût (actualisé en €2021)
Généraliste	211 514 336	41,000	8 325 903 030,00 €	39,36 €	39,20 €
Hepatogastroentérologue	4 852 445	1 471	508 704 327,00 €	104,83 €	104,40 €
Oncologue médical	1 100 441	183	44 891 182,00 €	40,79 €	40,62 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 29. Valorisation du coût des actes techniques

	Référence	Code	Coût (€2021)
Scan thoraco-abdominal	Scanographie de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	ZCQH002	25,27 €
Endoscopie du système digestif	Endoscopie œso-gastro-duodénale	HEQE002	96,00 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 30. Valorisation du forfait technique des actes d'imagerie (scan thoraco-abdominal)

Activité de référence

Zone géographique	Classe 1	Classe 2	Classe 3	
Toutes zones géographiques	3 500	5 700	6 700	
Tarif des forfaits techniques des scanners au 1er janvier 2019				
Type d'appareils	Forfait plein	Forfait réduit selon les tranches d'activité		
	Activité ≤ activité de référence	Activité > activité de référence et ≤ 11 000	11 000 < Activité ≤ 13 000	Activité > 13 000
Amortis, toutes classes	68,88 €	55,66 €	47,74 €	32,00 €
Non amortis, toutes classes	93,03 €			
Seuil d'activité moyenne de référence				
	$\frac{3500 + 5700 + 6700}{3} = 5300 \text{ actes}$			
Tarif moyen du forfait technique à taux plein				
	$\frac{68,88 + 93,03}{2} = 80,96 \text{ €}$			
Nombre moyen d'actes pratiqués par appareil				
	2019	Source		
Nombre d'actes	5 700 000	Rapport cour des comptes sur la sécurité sociale - Juin 2021 (Cour des comptes, Les Comptes de la Sécurité Sociale, 2021)		
Nombre d'appareils	1 222	(OCDE. Base de données sur les ressources en santé)		
Nombre d'actes par appareil	4 664			
Calcul du forfait technique en fonction du nombre moyen d'acte par appareil				
Nombre d'actes	Nombre	Fréquence	Tarifs	
0-5300	4 664	100 %	Tarif plein	80,96 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 31. Valorisation de coût des actes biologiques

	Référence	Code	Cotation	Tarif
NFS	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	24B	6,48 €
Bilan rénal	Créatininémie, urée, protéinurie	592+591+2004	18B	4,86 €
Créatinine	Sang : créatinine	592	6B	1,62 €
Urée	Sang : urée	591	6B	1,62 €
Protéinurie	UR. Protéinurie : dosage	2004	6B	1,62 €
Bilan hépatique	Transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, albumine, protéines totales	522+514+1601+1806+2258	34B	9,18 €

Transaminases	Transaminases (ALAT et ASAT, TGP et TGO) (Sang)	522	9B	2,43 €
Phosphatase alcaline	Phosphatases alcalines (ph. Alc.) (Sang)	514	6B	1,62 €
Bilirubine	Sang : Bilirubine (Bil)	1601	7B	1,89 €
Albumine	Albumine (dosage) (sang)	1806	6B	1,62 €
Protéines totales	Protéines sériques ou plasmatiques totales (protides)	2258	6B	1,62 €
Ionogramme	Sang : Ionogramme complet (Na + K + Cl + CO2 + Protides)	1610	20B	5,40 €
Ponction ganglion lymphatique	Cytopath. Sur ponction ganglion, tumeur, organe	15	120B	32,40 €
Vit B12, dosage des folates	Folates sériques ou érythrocytaires (Dosage) (Sang)	1387	37B	9,99 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 32. Valorisation des forfaits liés aux actes biologiques

Référence	Code	Cotation	Tarif
Forfait de 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 €
Prélèvements par ponction veineuse directe	9070	1,5TB	3,78 €
Total			9,72 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de prise en charge des effets indésirables liés aux traitements

Tableau 33. Valorisation de la prise en charge des EILT

EILT	Code CIM-10	Coût unitaire grades 1-2 (€2021)	Coût unitaire grades 3-4 (€2021)	Coût du transport sanitaire (€2021)	Coût unitaire grades 3-4 en incluant le coût de transport (€2021)
Anémie	D649 : Anémie, sans précision	39,20 €	1 144,93 €	104,01 €	1 248,94 €
Anorexie	R630 : Anorexie	39,46 €	1 952,09 €	104,01 €	2 056,10 €
Asthénie	R53+2 : Fatigue [asthénie]	39,46 €	793,65 €	104,01 €	897,66 €
Augmentation de l'ALAT	R748 : Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques	39,20 €	614,90 €	104,01 €	718,91 €
Augmentation de l'amylase	R748 : Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques	39,20 €	614,90 €	104,01 €	718,91 €
Augmentation de l'ASAT	R748 : Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques	39,20 €	614,90 €	104,01 €	718,91 €
Augmentation de la bilirubinémie	K831 : Obstruction des voies biliaires	39,20 €	1 482,16 €	104,01 €	1 586,17 €

Augmentation de la lipase	R748 : Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques	39,20 €	614,90 €	104,01 €	718,91 €
Augmentation de la phosphatase alcaline	R748 : Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques	39,20 €	614,90 €	104,01 €	718,91 €
Diarrhée	K521 : Gastro-entérite et colite toxiques	44,94 €	1 941,23 €	104,01 €	2 045,24 €
Diminution de l'appétit	R630 : Anorexie	39,46 €	1 952,09 €	104,01 €	2 056,10 €
Diminution du nombre de globules blancs	D70 : Agranulocytose	545,81 €	1 831,74 €	104,01 €	1 935,75 €
Diminution du nombre de neutrophiles	D70 : Agranulocytose	545,81 €	1 831,74 €	104,01 €	1 935,75 €
Diminution du nombre de plaquettes	D696 : Thrombopénie, sans précision	82,20 €	1 410,45 €	104,01 €	1 514,46 €
Douleur	R529 : Douleur, sans précision	39,20 €	687,31 €	104,01 €	791,32 €
Érythrocytose palmaire	T451 : Intoxication par médicaments antitumoraux et immunosuppresseurs	38,36 €	1 564,98 €	104,01 €	1 668,99 €
Fatigue	R53+2 : Fatigue [asthénie]	39,46 €	793,65 €	104,01 €	897,66 €
Hyperbilirubinémie	K831 : Obstruction des voies biliaires	39,20 €	1 482,16 €	104,01 €	1 586,17 €
Hypoalbuminémie	K831 : Obstruction des voies biliaires	39,20 €	1 482,16 €	104,01 €	1 586,17 €
Hyponatrémie	E8718 : Hypoosmolarités et hyponatrémies, autres et sans précision	39,20 €	1 522,99 €	104,01 €	1 627,00 €
Infection	T857 : Infection et réaction inflammatoire dues à d'autres prothèses, implants et greffes internes [Infection cathéter chimiothérapie]	39,20 €	2 974,94 €	104,01 €	3 078,95 €
Leucopénie	D70 : Agranulocytose	545,81 €	1 831,74 €	104,01 €	1 935,75 €
Mucite	T451 : Intoxication par médicaments antitumoraux et immunosuppresseurs	36,17 €	1 564,98 €	104,01 €	1 668,99 €
Nausée	R11 : Nausées et vomissements	80,01 €	686,34 €	104,01 €	790,35 €
Neuropathie	G620 : Polynévrite médicamenteuse	39,20 €	1 530,25 €	104,01 €	1 634,26 €

Neuropathie sensorielle périphérique	G620 : Polynévrite médicamenteuse	39,20 €	1 530,25 €	104,01 €	1 634,26 €
Neutropénie	D70 : Agranulocytose	545,81 €	1 831,74 €	104,01 €	1 935,75 €
Neutropénie fébrile	D70 : Agranulocytose	545,81 €	1 831,74 €	104,01 €	1 935,75 €
Perte de poids	R630 : Anorexie	39,46 €	1 952,09 €	104,01 €	2 056,10 €
Sensation de toxicité neurosensorielle	G9788 : Autres affections du système nerveux après un acte à visée diagnostique et thérapeutique	39,20 €	2 801,73 €	104,01 €	2 905,74 €
Stomatite	K123 : Mucite buccale (ulcéreuse)	33,98 €	2 569,35 €	104,01 €	2 614,49 €
Thrombocytopénie	D696 : Thrombopénie, sans précision	82,20 €	1 410,45 €	104,01 €	1 514,46 €
Thrombopénie	D696 : Thrombopénie, sans précision	82,20 €	1 410,45 €	104,01 €	1 514,46 €
Vomissement	R11 : Nausées et vomissements	80,01 €	686,34 €	104,01 €	790,35 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de transport

Tableau 34. Valorisation du coût de transport

	Coût d'un aller (€2015)	Coût d'un aller-retour	Coût d'un aller-retour (actualisé en €2021)
Transport sanitaire	51,00 €	102,00 €	104,01 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût du test PD-L1

Tableau 35. Valorisation du coût du test PD-L1

	Code acte	Libellé de l'acte	Coût (€)	Coût ajusté intégré dans la modélisation
Test PD-L1	ZZQX081	Examen immunocytochimique ou immunohistochimique de prélèvement cellulaire ou tissulaire fixé avec 1 à 2 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps	56,00 €	56x1,7 = 95,2 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût des soins palliatifs

Tableau 36. Valorisation du coût des soins palliatifs

Sec-teur	GHM	Libellé	Taux de sondage Erreur ! Signet non défini. (ENC 2018)	ERE ² (ENC 2018)	Ef-fectif PMSI 2020 (Scansanté)	Coût complet hors structure Erreur ! Signet non défini. (ENC 2018)	Coût complet hors structure (ENC 2018) actualisés en €2021	Tarif T2A 2021 ³	Coût intégré dans le modèle (€2021)
Public	23Z0 2T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	20,2%	Mauvais	5 883	631,32 €	632,19 €	GHS 5879 : 437,86 € GHS 7991 : 583,81 € Moyenne : 510,84 €	510,84 €
	23Z0 2Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	12,3%	Bon	67 384	7 874,76 €	7 885,56 €	GHS 5879 : 437,86 € GHS 7992 : 4365,19 € GHS 7993 : 5672,05 € GHS 7994 : 6546,63 € Moyenne : 4255,43 €	4 255,43 €
Privé	23Z0 2T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	16,1%	Bon	1 040	663,51 €	664,42 €	GHS 5879 : 337,75 € GHS 7991 : 450,33 € Moyenne : 394,04 €	394,04 €
	23Z0 2Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	6,8%	Bon	21 392	6 648,52 €	6 657,64 €	GHS 5879 : 337,75 € GHS 7992 : 3203,00 € GHS 7993 : 4161,24 € GHS 7994 : 4801,29 € Moyenne : 3125,82 €	3 125,82 €
Coût moyen pondéré									3 730,77 €
Coût d'un transport sanitaire aller									52,00 €

² Scansanté. ENC MCO. <https://www.scansante.fr/applications/enc-mco>

³ ATIH. Tarifs ENC et MCO 2021. <https://www.atih.sante.fr/tarifs-mco-et-had>

Coût total de prise en charge d'un patient en soins palliatifs	3 782,77 €
---	------------------

Source : dossier technique de l'industriel

Synthèse des coûts

Tableau 37. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle En €2021	Sources
Coût d'acquisition			
Nivolumab	240 mg/injection (IV)	2 481,18 €	Volume : RCP Valorisation : prix actuellement en vigueur (publié au JO)
5-fluorouracile	/	Inclus dans le GHS	/
Acide folinique	/	Inclus dans le GHS	/
Oxaliplatine	/	Inclus dans le GHS	/
Docétaxel	/	Inclus dans le GHS	/
Irinotécan	/	Inclus dans le GHS	/
Coût d'administration des traitements de première ligne			
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Tous les 14 jours jusqu'à progression pendant une durée maximale de 2 ans pour Nivolumab	494,51 €	Volume : CheckMate-649 Valorisation de l'administration : ENC/T2A (GHM 28Z07Z) Durée maximale du traitement : RCP
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (FOLFOX)	Tous les 14 jours jusqu'à progression	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane (T-FOX)	Tous les 14 jours jusqu'à progression	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase (FOLFIRI)	Tous les 14 jours jusqu'à progression	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018)

			Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Fluoropyrimidine (LV5FU2) (Dans le cas de l'analyse de scénario n°6)	Tous les 14 jours jusqu'à progression	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Coût d'administration des traitements ultérieurs			
FOLFOX	Tous les 14 jours pendant 2,33 mois	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
FOLFIRI	Tous les 14 jours pendant 2,33 mois	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Docétaxel	Tous les 21 jours pendant 2,33 mois	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Irinotécan	Tous les 21 jours pendant 2,33 mois	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Paclitaxel	3 semaines sur 4 pendant 2,33 mois	494,51 €	Volume : TNCD chapitre 2 : cancer de l'estomac (Zaanan & al., 2018) Valorisation de l'administration : ENC/T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Coûts de suivi			
Consultation médicale	Suivi pendant les 3 premières années : tous les 3 mois Suivi pendant les années 4 et 5 et au-delà : tous les 6 mois	Coût unitaire en fonction de la nature de la consultation : Min :39,20 € Max :104,40 €	Volume : Guide ALD cancer de l'estomac (HAS GUIDE – ALD. Cancer de l'estomac, 2011) Valorisation : Ameli
Tests biologique	Suivi pendant les 3 premières années : tous les 3 mois	Coût unitaire en fonction de la nature du test :	Volume : Guide ALD cancer de l'estomac (HAS GUIDE –

	Suivi pendant les années 4 et 5 et au-delà : tous les 6 mois	Min :1,62 € Max :32,40 €	ALD. Cancer de l'estomac, 2011) Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B, TB
Actes techniques	Suivi pendant les 3 premières années : un scan thoraco-abdominal tous les 6 mois Suivi pendant les années 4 et 5 et au-delà : un scan thoraco-abdominal tous les ans Suivi au moment de la progression : un scan thoraco-abdominal et une endoscopie du système digestif	Coût unitaire en fonction de la nature de l'acte : Min : 96,00 € Max : 106,23 €	Volume : Guide ALD cancer de l'estomac (HAS GUIDE – ALD. Cancer de l'estomac, 2011) Valorisation : CCAM
Coûts des EILT			
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	1 fois au cycle 1	X€/cycle ou X€/ 1 cycle	Fréquence : étude Check-Mate-649 Valorisation : – Grades 1-2 : (Mickisch & al., 2010) / hypothèse – Grades 3-4 : ENC/T2A
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)			
Chimiothérapies hors étude CheckMate-649	1 fois au cycle 1	X€/cycle ou X€/ 1 cycle	Fréquence : Essais Pivots Valorisation : – Grades 1-2 : (Mickisch & al., 2010) / hypothèse – Grades 3-4 : ENC/T2A
Coût de transport			
Transport	1 aller/retour – par administration de traitement, – lors de la prise en charge des EILT de grade 3-4 – tous les 3 mois durant les 3 premières années de suivi, – tous les 6 mois les années 4 et 5 de suivi et au-delà, – au moment de la progression du patient. 1 aller pour chaque patient allant en soins palliatifs	Aller-Retour : 104,01 € Aller : 52 €	Rapport comptes sécurité sociale 2016 (Cour des comptes, Les Comptes de la Sécurité Sociale, 2016)
Coût de soins palliatifs			
Fin de vie	Au cycle précédant le décès	3 730,77 €	ENC/T2A (GHM 23Z0Z2)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 38. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Coût d'acquisition de nivolumab	Prix de nivolumab actuellement en vigueur.	Il n'est pas attendu de baisse ou de hausse de prix du produit dans le cadre de cette extension d'indication.	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du prix de 5% (- Diminution du prix de 10% - Diminution du prix de 20%
Coûts de suivi	Prise en compte de l'état de santé et du moment de la progression.	Il n'est pas attendu de différence de suivi significative entre les états SSP et SPP pour les patients de cette indication.	Les coûts de suivi sont testés dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée
Coûts des EILT	Application des coûts de prise en charge des EILT de grade ≥ 3 , avec une fréquence $\geq 2\%$. Les coûts des grades 1 et 2 de ces EILT sont également considérés dans cette analyse.	-	Les coûts de prise en charge des EILT sont testés dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée).
Coûts de transport	<p>Les coûts de transport sont appliqués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A raison d'un aller-retour pour la valorisation des grades 3 et 4 des EILT considérés dans l'analyse. - A raison d'un aller/retour tous les trois mois pendant les trois premières années de suivi et une fois tous les six mois pendant les années 4, 5 et au-delà afin d'être aligné avec les fréquences d'utilisation des ressources. - A raison d'un aller pour la valorisation des soins palliatifs. 	-	-
Coût du test PD-L1	Le coût d'un test PD-L1 est considéré au moment de la première administration de chaque traitement de l'analyse	-	-

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.6. Validation

Validation interne

Tableau 39. SSP et SG observées dans l'étude CheckMate-649 et extrapolées

		6 mois	1 an	2 ans	3 ans	3,5 ans
SSP	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
	CM-649	62,3%	36,5%	18,8%	12,9%	12,9%
	Spline 2-knot hazard	62,5%	35,9%	19,7%	14,0%	12,3%
	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
	CM-649	50,5%	22,8%	11,4%	6,8%	5,8%
	Spline 2-knot hazard	51,2%	23,3%	9,9%	6,1%	5,1%
SG	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
	CM-649	81,3%	57,0%	31,0%	21,6%	18,8%
	Spline 2-knot hazard	81,3%	57,2%	31,4%	20,2%	16,8%
	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
	CM-649	74,9%	46,4%	18,6%	9,0%	7,3%
	Spline 2-knot hazard	74,0%	44,4%	18,5%	9,7%	7,4%

Source : dossier technique de l'industriel

Validation externe

Tableau 40. Comparaison des caractéristiques de la population d'analyse et des populations des études utilisées dans la validation des données du modèle d'efficience

Etude	Taux de survie à 5 ans	Nombre de patients	Localisation	Population	Ligne de traitement	Age médian (années)	Hommes (%)	Score ECOG (%)			Localisation des métastases (%)	
								0	1	≥2	Foie	Péritoine
CheckMate-649	Bras comparateur : Spline 2-noeuds : 3,5% Gamma généralisée : 2,9% Log-logistique : 5,2%	1 581	Gastrique, jonction œso-gastrique et adénocarcinome de l'œsophage	Monde	1L	62	70	44	56	0	39	24
Chau et al. 20092	3,5%	1 775	Gastrique, jonction œso-gastrique	RU et Australie	1L	61	80	24	59	17	36	18
Davidson et al. 20183	3%	511	Adénocarcinome de l'œsophage	RU	1L/2L	66	75	13	54	17	NR	NR
Dijksterhuis et al. 202017	NR	2 204	Gastrique, jonction œso-gastrique et œsophage	Pays-Bas	1L	64	76	55	32	0	24	NR
Shankaran et al. 20214	3%	2 326	Gastrique, jonction œso-gastrique et adénocarcinome de l'œsophage	États-Unis	1L	66	74	83	17	0	NR	NR
Analyse de la cohorte FREGAT6	NR	413	Gastrique, jonction œso-gastrique et adénocarcinome de l'œsophage	France	1L	62	84	63	37	0	NR	NR

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 41. Taux de survie estimés pour les 2 modèles dépendants retenus jusqu'à présent et comparaison avec données externes

Modèles	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)						Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)					
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	10 ans	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	10 ans
Modélisation												
Modèle spline 2-knot hazard	57,2 %	31,4 %	20,2 %	14,0%	10,1%	2,3%	44,4%	18,5 %	9,7 %	5,7 %	3,5%	0,4%
Modèle standard avec fonction gamma généralisée	58,9 %	31,8 %	17,3 %	10,9%	6,9%	1,0%	45,5%	20,1 %	9,7 %	5,2 %	2,9%	0,3%
Modèle standard avec fonction log-logistique	57,3 %	29,9 %	17,8 %	11,8%	8,4%	2,8%	44,2%	20,1 %	11,3%	7,3 %	5,2%	1,7%
Validation												
CheckMate-649 - Patients PD-L1 CPS\geq5 Erreur ! Signet non défini.	57,0 %	31,0 %	21,6 %	14,3%	-	-	46,4%	18,6 %	9,0 %	7,3 % (3,8 ans)	-	-
Etude FREGAT Erreur ! Signet non défini. Population répondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude CheckMate-649 (N=413)	-	-	-	-	-	-	57,6%	23,7 %	9,2 %	-	-	-
Chau et al. 2009 Erreur ! Signet non défini.	-	-	-	-	-	-	36,8%	13,2 %	-	4%	3,5%	-
Davidson et al. 2018 Erreur ! Signet non défini.	-	-	-	-	-	-	51%	17,5 %	-	4%	3%	-
Dijksterhaus et al. 2019 Erreur ! Signet non défini.	-	-	-	-	-	-	27%	8%	-	2%	-	-
Shankaran et al. 2020 Erreur ! Signet non défini.	-	-	-	-	-	-	38,8%	14,8 %	-	4,5 %	3%	-
Merchant et al. 2021 Erreur ! Signet non défini.	-	-	-	-	-	-	30,5%	11,5 %	-	5,5 %	5%*	-

* Il convient de noter que 8 % des patients de l'étude de Merchant et al ont reçu du trastuzumab et ont donc un meilleur pronostic que les patients traités par chimiothérapie.

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 42. Taux de survie sans progression estimés pour les 2 modèles dépendants retenus jusqu'à présent et comparaison avec données externes

Modèles	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)						Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)					
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	10 ans	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	10 ans

Modélisation												
Modèle spline 2-knot hazard	35,9 %	19,7 %	14,0 %	10,9 %	9,0%	2,3 %	23,3 %	9,9 %	6,1 %	4,3%	3,2 %	0,4 %
Modèle standard avec fonction Log logistique	37,2 %	15,9 %	8,7 %	5,6%	4,0%	1,3 %	25,0 %	9,6 %	5,1 %	3,3%	2,3 %	0,4 %
Validation												
CheckMate-649- Patients PD-L1 CPS\geq5 Erreur ! Signet non défini.	36,5 %	18,8 %	12,9 %	12,9 % (3,5 ans)	-		22,8 %	11,4 %	6,8 %	5,8% (3,7 ans)	-	
Etude FREGATE Erreur ! Signet non défini. Population répondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude CheckMate-649 (N=413)	-						29,7 %	10,2 %	5,3 %	-	-	-

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 43. Analyses en scénario sur les choix structurants et les choix de modélisation

Numérotation	Analyse de référence	Analyse en scénario	Source/justification de l'option alternative testée
Horizon temporel			
1A	8 ans	5 ans	Tester l'impact d'horizons temporels déterminés différents
1B		10 ans	
Modélisation de la SSP			
2	<p>Extrapolation des bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via un modèle dépendant de type spline - 2 knot hazard</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 :</p> <p>Application des HR de SSP de la MAR sur le bras extrapolé de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)</p>	<p>Extrapolation des bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 avec un modèle dépendant de type standard via une fonction log-logistique</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 :</p> <p>Application des HR de SSP de la MAR sur le bras extrapolé de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)</p>	Tester une approche différente utilisant un modèle standard
Modélisation de la SG			

3	<p>Extrapolation des bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via un modèle dépendant de type spline - 2 knot hazard</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 :</p> <p>Application des HR de SG de la MAR sur le bras extrapolé de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)</p>	<p>Extrapolation des bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 avec un modèle dépendant de type standard via une fonction gamma-généralisée</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 :</p> <p>Application des HR de SSP de la MAR sur le bras extrapolé de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)</p>	<p>Tester une approche différente utilisant un modèle standard</p>
---	---	--	--

Modélisation de la SG et de la SSP

4A	<p>SG et SSP :</p> <p>Extrapolation des bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via un modèle dépendant de type spline - 2 knot hazard</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 :</p> <p>Application des HR de SSP/SG de la MAR sur le bras extrapolé correspondant de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)</p>	<p>SG et SSP :</p> <p>Extrapolation du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via un modèle indépendant de type spline - 2 knot hazard</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 et bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) :</p> <p>Application des HR de SSP/SG de la MAR sur le bras extrapolé de l'étude CheckMate649 correspondant à chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)</p>	<p>Tester une approche différente où le bras extrapolé chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) se voit appliquer des HR pour l'extrapolation de tous les autres traitements de l'analyse</p>
4B		<p>SG et SSP :</p> <p>Extrapolation des bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via des modèles indépendants de type spline - 2 knot hazard</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 :</p> <p>Application des HR de SSP/SG de la MAR sur le bras extrapolé de l'étude CheckMate-649 correspondant à chimiothérapie</p>	<p>Tester une approche évaluant l'impact d'extrapoler la SG et la SSP de manière indépendante entre les deux bras de l'étude CheckMate-649 tout en gardant des modèles de type spline - 2 knot hazard</p>

		(Fluoropyrimidine + Sel de platine)	
Effet traitement de nivolumab			
5	Pas de diminution de l'effet traitement pour nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Application d'une perte immédiate d'effet traitement de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) en considérant un risque instantané de progression et de décès égal à partir de 30 mois et jusqu'à la fin de la simulation à celui du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Tester l'impact d'un scénario maximaliste d'une perte de l'effet traitement de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) sur les résultats
Comparateurs			
6	Fluoropyrimidine + sel de platine Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	Inclusion de Fluoropyrimidine en monothérapie	Tester l'ajout d'une classe thérapeutique faiblement utilisée en vie réelle mais non recommandée par le TNCD
12	Considération de plusieurs bras comparateurs chimiothérapie des différentes classes thérapeutiques considérées dans l'analyse	Considération d'un bras comparateur chimiothérapie unique constitué d'un pool des différentes classes thérapeutiques considérées dans l'analyse de référence	Tester l'impact d'avoir un comparateur unique représentatif des différents comparateurs de l'analyse de référence
Données d'utilités			
7	Scores d'utilité dépendant uniquement de l'état de santé	Applications de scores d'utilité dépendant de l'état de santé et du traitement à partir des données issues de l'étude CheckMate-649	Tester l'impact des scores d'utilité différents selon l'état de santé et le traitement reçu
7B	Score d'utilité dépendant uniquement de l'état de santé	Application de scores d'utilité estimés à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes	Tester l'impact des scores d'utilité différents
7C	Score d'utilité dépendant uniquement de l'état de santé	Application de scores d'utilités par état de santé identifiés dans la littérature	Tester l'impact des scores d'utilité différents sur les résultats
EILT			
8	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) : fréquences issues de CheckMate-649 Tous les autres traitements : fréquences issues des publications d'intérêt identifiées	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) : fréquences issues de CheckMate-649 Tous les autres traitements : fréquences similaires au bras	Tester l'impact des EILT sur les résultats

		chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de CheckMate-649	
8B	Aucune application de coefficient multiplicateur des coûts de prise en charge des EILT 1-4 du bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Multiplication par 2 des coûts de prise en charge des EILT 1-4 du bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Tester l'impact des coûts de prise en charge des EILT du bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) sur les résultats
8C	Décréments d'utilité liés aux EILT pris en compte dans la modélisation	Non prise en compte des décréments d'utilité liés aux EILT	Tester l'impact des décréments d'utilité des EILT sur les résultats
Traitements ultérieurs			
9	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (CheckMate-649) : 66,7% Tous les autres traitements (bras chimiothérapie [Fluoropyrimidine + sel de platine] de l'étude CheckMate-649) : 74,4%	74,4% pour tous les traitements	Tester l'impact de la proportion de patients recevant des traitements ultérieurs sur les résultats
9B	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) (CheckMate-649) : 66,7% Tous les autres traitements (bras chimiothérapie [Fluoropyrimidine + sel de platine] de l'étude CheckMate-649) : 74,4%	Application d'un taux de 66,7% de patients qui reçoivent une 2L dans le bras nivolumab en association avec une chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et 0% pour les autres traitements	Tester l'impact de la proportion de patients recevant des traitements ultérieurs dans le bras nivolumab en association avec une chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) sur les résultats
Durée de traitement			
10	Prise des traitements jusqu'à progression (ou jusqu'à 2 ans dans le cas de nivolumab seulement)	Extrapolation des courbes de durée de traitement des bras de l'étude CheckMate-649 Bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) : Modèle indépendant standard avec fonction gamma Bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) : Modèle indépendant de type spline - 1 knot odds Comparateurs hors CheckMate-649 : Application des HR de SSP de la MAR sur le bras extrapolé de durée de traitement de	Tester l'impact d'une modélisation différente de la durée de traitement

		chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	
Efficacité des chimiothérapies			
11	Efficacité des chimiothérapies différentes selon les bras de traitements	Application de l'efficacité du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 aux autres comparateurs	Tester une équivalence d'efficacité des chimiothérapies sur les résultats
Méta-analyse en réseau			
13	Utilisation dans le cadre de la MAR d'une méta-régression ne tenant pas compte du statut ECOG	Utilisation dans le cadre de la MAR d'une méta-régression alternative tenant compte du statut ECOG	Tester une méta-régression alternative dans la méthodologie de la MAR
Prix de nivolumab			
14A	Prix actuellement en vigueur (publié au JO)	Diminution de 5%	Estimation de la relation $RDCR = a.prix + constante$
14B		Diminution de 10%	
14C		Diminution de 20%	
Approche de modélisation - Analyse exploratoire			
15	<p>SG et SSP :</p> <p>Extrapolation des bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via un modèle dépendant de type spline - 2 knot hazard</p> <p>Comparateurs hors CheckMate-649 :</p> <p>Application des résultats de SSP/SG de la MAR-HR constant sur le bras extrapolé correspondant de chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)</p>	Extrapolation du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de CheckMate-649 et application d'HR issus d'une MAR à polynômes fractionnaires	Tester une autre approche de modélisation en considérant des HR non constants

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

Résultats de santé désagrégés

Tableau 44. Résultats actualisés décomposés des effets de santé en années de vie gagnées et en QALYs de l'analyse de référence

Critères principaux de santé	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase
Années de vie gagnées				

Sans-progression	1,42	0,90	1,07	0,97
Post-progression	0,46	0,39	0,29	0,47
Total	1,88	1,29	1,36	1,44
Différentiel vs. nivolumab + chimiothérapie		-0,59	-0,52	-0,44
QALYs				
Sans-progression	1,13	0,72	0,85	0,77
Post-progression	0,33	0,28	0,21	0,34
Décément lié aux Els	-0,0398	-0,0313	-0,1037	-0,0432
Total	1,42	0,97	0,96	1,07
Différentiel vs. nivolumab + chimiothérapie		-0,45	-0,46	-0,36
*Des écarts de calcul peuvent être observés en raison des arrondis				

Source : dossier technique de l'industriel

Résultats de l'étude de coût

Tableau 45. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

Poste de coût	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	Fluoropyrimidine + Sel de platine + Taxane	Fluoropyrimidine + Inhibiteur de topoisomérase
Coût d'acquisition des traitements				
Coûts d'administration des traitements				
Coûts de suivi	3 183 €	2 344 €	2 433 €	2 537 €
– Test PD-L1	95 €	- €	- €	- €
– Sans-progression	2 086 €	1 407 €	1 652 €	1 501 €
– A la progression	289 €	300 €	298 €	299 €
– Post-progression	713 €	637 €	482 €	737 €
Coût des événements indésirables	1 370 €	937 €	3 959 €	2 712 €
Coût des traitements ultérieurs	1 583 €	1 837 €	1 826 €	1 829 €
Coût de fin de vie	3 526 €	3 677 €	3 663 €	3 646 €
Total	87 984 €	20 775 €	26 066 €	23 602 €

Analyse déterministe

Tableau 46. Résultats de l'ASD sur les 15 paramètres influençant le plus les résultats

Analyse de référence :			RDCR associé à l'ASD		% Variation du RDCR	
RDCR en €/QALY gagné de 181 128 €						
Paramètre	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
HR de SG : Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	0,90	0,65 - 1,19	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) est dominé	107 246,47 €	Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) est dominé	-40,79%
Discounting: costs and effects	0,03	0 – 0,05	171 412,74 €	188 882,61 €	-5,36%	4,28%
Coût d'administration IV	494,51	402,35 - 596,03	178 196,62 €	184 357,04 €	-1,62%	1,78%
HR de SSP : Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	0,94	0,61 - 1,35	183 489,85 €	179 253,78 €	1,30%	-1,03%
Désutilité Fatigue	0,20	0,17 - 0,25	179 695,70 €	182 732,35 €	-0,79%	0,89%
Durée Fatigue	108,01	87,88 - 130,18	179 695,70 €	182 732,35 €	-0,79%	0,89%
Utilité SSP	0,80	0,79 - 0,8	182 641,05 €	179 656,91 €	0,84%	-0,81%
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) incidence EILT grade 1-2 : Fatigue	0,22	0,18 - 0,26	179 854,31 €	182 513,62 €	-0,70%	0,77%
Proportion de traitement ultérieurs Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	0,74	0,59 - 0,87	182 222,31 €	180 224,62 €	0,60%	-0,50%
Proportion de traitement ultérieurs Nivolumab + chimiothérapie	0,67	0,53 - 0,79	180 216,69 €	181 952,89 €	-0,50%	0,46%

(Fluoropyrimidine + sel de platine)						
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase incidence EILT grade 1-2 AE incidence : Nausée	0,46	0,37 - 0,55	181 770,26 €	180 480,98 €	0,35%	-0,36%
Désutilité : Asthénie	0,20	0,17 - 0,25	181 698,55 €	180 503,54 €	0,32%	-0,34%
Durée : Asthénie	28,00	22,78 - 33,75	181 698,55 €	180 503,54 €	0,32%	-0,34%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase incidence EILT grade 1-2 AE incidence : Diarrhée	0,42	0,34 - 0,5	178 721,08 €	177 576,32 €	-1,33%	-1,96%
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) incidence EILT grade 1-2 AE incidence : Nausée	0,40	0,32 - 0,47	180 584,87 €	181 692,92 €	-0,30%	0,31%

Source : dossier technique de l'industriel

Analyses en scénarios

Tableau 47. Résultats synthétiques des analyses en scénario

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/QALY)	Variation proportionnelle du RDCR de nivo (vs. analyse de référence)
Analyse de référence					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	-
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602 €	1,44	1,07	29 052 €	

Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	181 128 €	
Scénario 1A : Horizon temporel à 5 ans					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	19 977 €	1,24	0,93	-	+24,66%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	22 596 €	1,37	1,01	32 997 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	25 088 €	1,30	0,91	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	85 449 €	1,71	1,29	225 795 €	
Scénario 1B : Horizon temporel à 10 ans					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 940 €	1,30	0,98	-	-6,12%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 825 €	1,46	1,08	28 189 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + Taxane	26 275 €	1,37	0,97	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	88 746 €	1,93	1,46	170 048 €	
Scénario 2 : SSP - Extrapolation des bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 avec un modèle dépendant de type standard via une fonction log-logistique					

Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 407 €	1,29	0,97	-	+0,75%
Fluoropyrimidine + Inhibiteur de topoisomérase	23 182 €	1,44	1,06	28 617 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	25 801 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	85 010 €	1,88	1,40	182 480 €	

Scénario 3 : SG - Extrapolation des bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 avec un modèle dépendant de type standard via une fonction gamma-généralisée

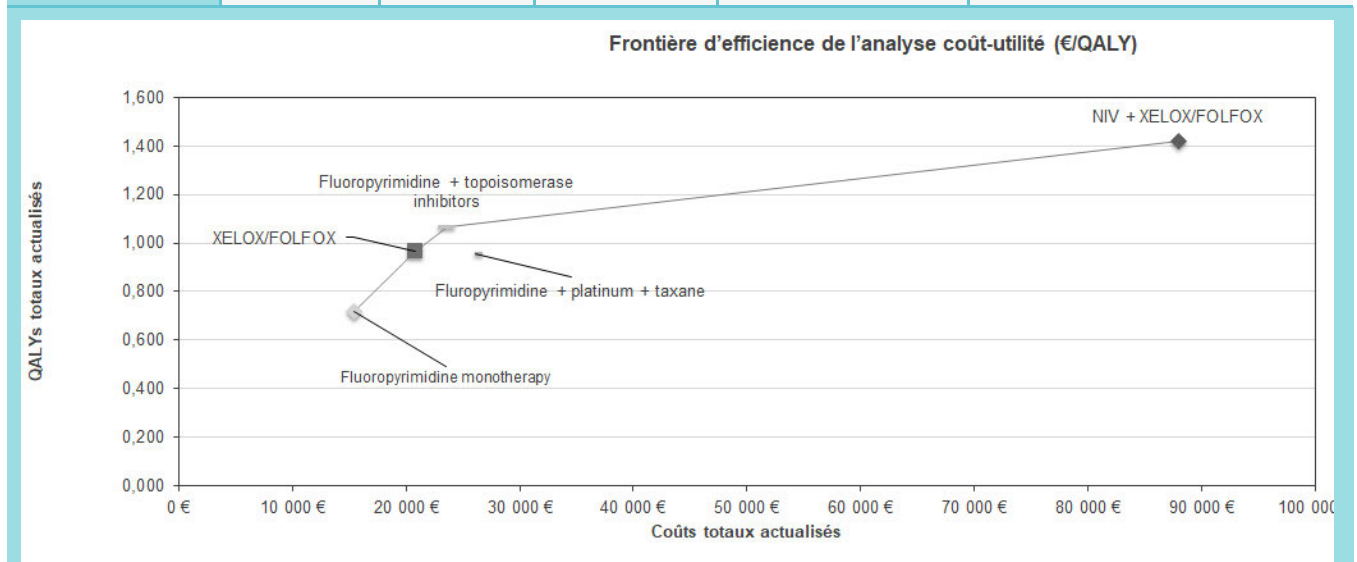
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 660 €	1,29	0,96	-	+27,83 %
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 466 €	1,43	1,06	29 725 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	25 829 €	1,35	0,95	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 056 €	1,76	1,33	231 541 €	

Scénario 4A : SSP et SG - Extrapolation du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via un modèle indépendant de type spline - 2 knot hazard et application des HR de SSP/SG de la MAR pour tous les autres traitements

Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	+23,03%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602 €	1,44	1,07	29 052 €	

Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	86 828 €	1,78	1,35	222 843 €	
Scénario 4B : SSP et SG - Extrapolation des bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude CheckMate-649 via des modèles indépendants de type spline - 2 knot hazard					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 804 €	1,27	0,95	-	-10,99%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 625 €	1,41	1,04	30 830 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	25 921 €	1,33	0,94	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 812 €	1,91	1,44	161 213 €	
Scénario 5 : Application d'une perte immédiate d'effet traitement de nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) en considérant un risque instantané de progression et de décès égal à partir de 30 mois et jusqu'à la fin de la simulation à celui du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	+40,56%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602 €	1,44	1,07	29 052 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	86 848 €	1,76	1,33	238 668 €	
Scénario 6 : Inclusion de Fluoropyrimidine en monothérapie en tant que comparateur pertinent					

Fluoropyrimidine monothérapie	15 385 €	1,01	0,72	-	0,00%
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	21 356 €	
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602€	1,44	1,07	29 052 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	181 128 €	



Scénario 7 : Applications de scores d'utilité dépendant du bras de traitement à partir des données issues de l'étude CheckMate-649

Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	- -13,03%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602 €	1,44	1,08	26 718 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	1,03	Strictement dominé par Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	

Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,49	157 524 €	
Scénario 7B : Application de scores d'utilité estimés à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,90	-	+4,73%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602 €	1,44	0,99	31 833 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,89	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,33	189 703 €	
Scénario 7C : Application de scores d'utilités par état de santé identifiés dans la littérature					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,85	-	+8,88%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602 €	1,44	0,93	34 383 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,84	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,26	197 212 €	
Scénario 8 : Application des fréquences d'EILT du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) de Check-Mate-649 aux autres traitements non inclus dans Checkmate-649					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	+7,28%
Fluoropyrimidine + inhibiteur	21 828 €	1,44	1,08	9 378 €	

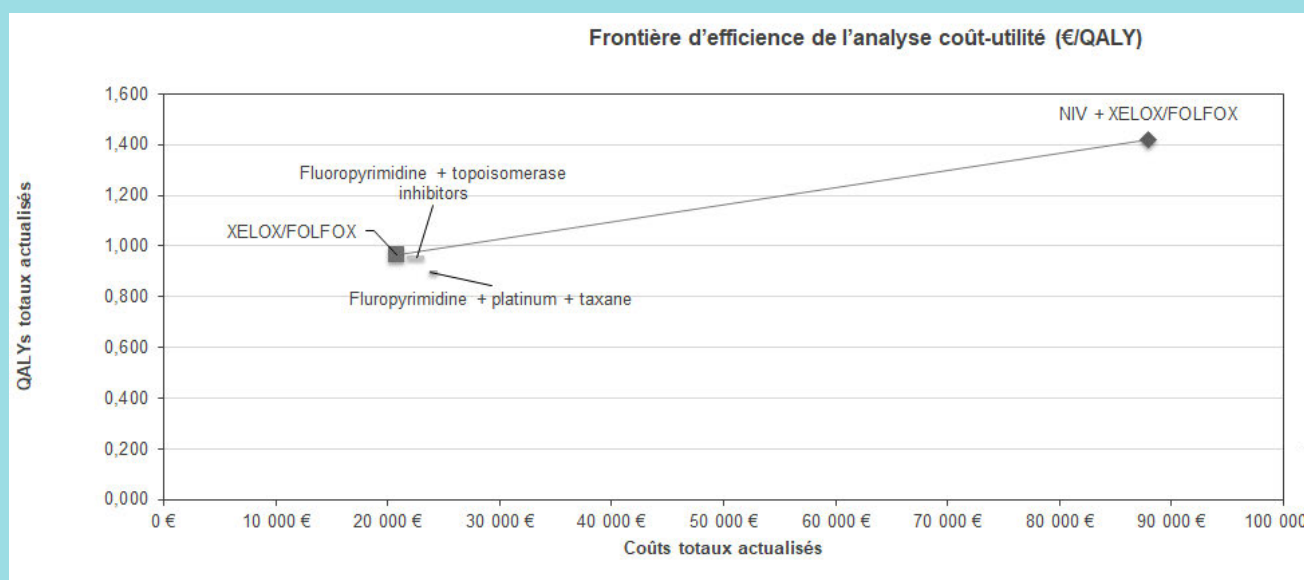
de topoisomé- rase					
Fluoropyrimi- dine + sel de platine + taxane	23 055 €	1,36	1,03	Strictement dominé par Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoi- somérase	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimi- dine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	194 322 €	
Scénario 8B : Multiplication par 2 des coûts de prise en charge des EILT 1-4 du bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
Chimiothérapie (Fluoropyrimi- dine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	+3,58%
Fluoropyrimi- dine + inhibiteur de topoisomé- rase	23 602 €	1,44	1,07	28 282 €	
Fluoropyrimi- dine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimi- dine + sel de platine)	89 354€	1,88	1,42	187 863 €	
Scénario 8C : Non prise en compte des décrets d'utilité liés aux EILT					
Chimiothérapie (Fluoropyrimi- dine + sel de platine)	20 775 €	1,29	1,00	-	+0,96%
Fluoropyrimi- dine + inhibiteur de topoisomé- rase	23 602 €	1,44	1,11	25 897 €	
Fluoropyrimi- dine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	1,06	Strictement dominé par Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoi- somérase	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimi- dine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,46	182 869 €	
Scénario 9 : Application d'un taux de patients recevant un traitement ultérieur de 74,4% pour tous les traitements					

Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	+0,28%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 602 €	1,44	1,07	29 052 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	26 066 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	88 166 €	1,88	1,42	181 642 €	
Scénario 9B : Application d'un taux de 66,7% de patients qui reçoivent une 2L dans le bras nivolumab en association avec une chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) et 0% pour les autres traitements					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	18 938 €	1,29	0,97	-	+2,84%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	21 773 €	1,44	1,07	29 127 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	24 240 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	186 274 €	
Scénario 10 : Extrapolation de la durée de traitement du bras nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) via un modèle indépendant standard avec fonction gamma et via un modèle indépendant de type spline - 1 knot odds pour le bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	16 561 €	1,29	0,97	On frontier	-16,29%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	19 024 €	1,44	1,07	25 312 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	21 228 €	1,36	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie	

				(fluoropyrimidine + sel de platine)
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	72 915 €	1,88	1,42	151 615 €

Scénario 11 : Application de l'efficacité du bras chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) de l'étude Check-Mate-649 aux autres comparateurs

Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	-18,05%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	22 550 €	1,29	0,96	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	23 797 €	1,29	0,90	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	148 442 €	



Scénario 12 : Considération d'un bras comparateur chimiothérapie unique constitué d'un pool des différentes classes thérapeutiques considérées dans l'analyse

Comparateur chimiothérapie unique	22 197 €	1,29	0,94	-	-24,21%
Nivolumab + chimiothérapie	87 984 €	1,88	1,42	137 285 €	

(Fluoropyrimidine + sel de platine)					
Scénario 13 : Utilisation dans le cadre de la MAR d'une méta-regression alternative ajustée sur le score ECOG pour l'estimation des HR de SSP					
Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	20 775 €	1,29	0,97	-	+0,06%
Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	23 849 €	1,44	1,07	31 084 €	
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	24 499 €	1,36	0,95	Strictement dominé par chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine)	
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	87 984 €	1,88	1,42	181 241 €	

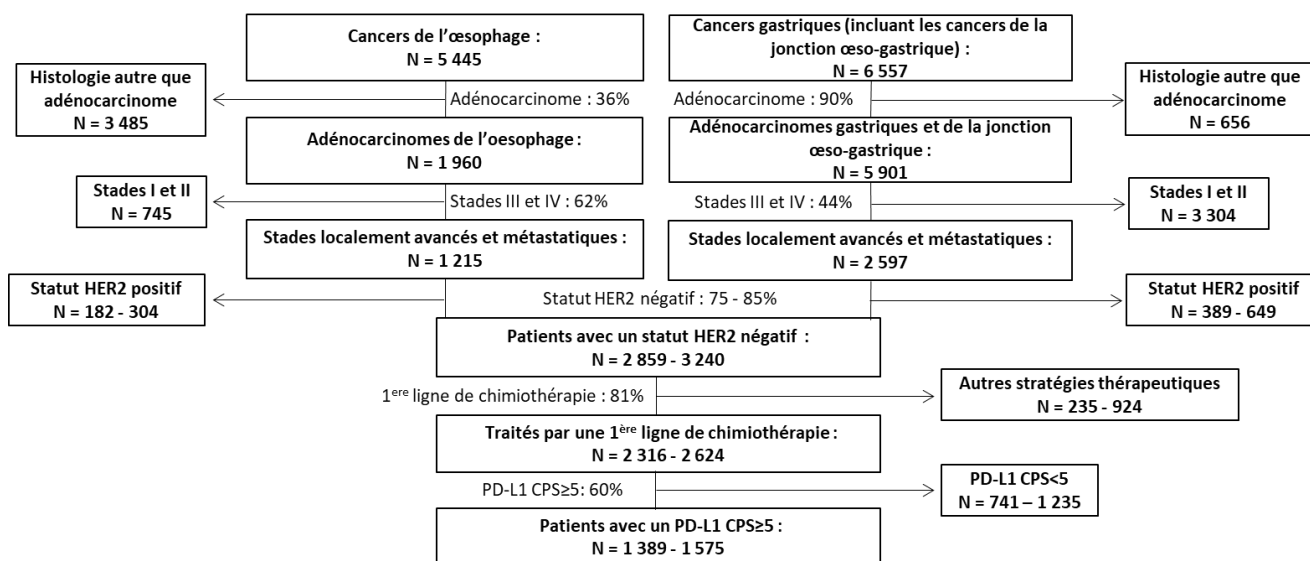
Source : dossier technique de l'industriel

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

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

Population d'analyse et population cible

Figure 9. Population cible de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) dans l'extension d'indication



Source : dossier technique de l'industriel

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 48. Coût annuel et total par poste par traitement des scénarios sans et avec Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) – Coûts par traitement					
Coûts– Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	Coût d'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût d'administration des traitements	5 088 814 €	6 344 597 €	6 947 409 €	18 380 820 €
	Coûts des tests PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût de suivi	1 033 031 €	1 380 825 €	1 526 015 €	3 939 872 €
	Coût des événements indésirables	669 108 €	657 369 €	645 630 €	1 972 107 €

	Coût des traitements ultérieurs	1 332 639 €	1 309 259 €	1 285 879 €	3 927 777 €
	Coût de fin de vie	1 497 488 €	2 167 359 €	2 361 180 €	6 026 027 €
	TOTAL	9 621 080 €	11 859 409 €	12 766 114 €	34 246 603 €
Coûts – Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	Coût d'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût d'administration des traitements	4 560 208 €	5 955 976 €	6 715 349 €	17 231 534 €
	Coûts des tests PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût de suivi	860 444 €	1 170 527 €	1 306 635 €	3 337 605 €
	Coût des événements indésirables	2 330 141 €	2 289 262 €	2 248 382 €	6 867 785 €
	Coût des traitements ultérieurs	1 110 532 €	1 091 049 €	1 071 566 €	3 273 148 €
	Coût de fin de vie	1 202 881 €	1 767 009 €	1 939 429 €	4 909 319 €
	TOTAL	10 064 206 €	12 273 823 €	13 281 361 €	35 619 390 €
Coûts – Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	Coût d'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût d'administration des traitements	1 307 512 €	1 658 177 €	1 835 029 €	4 800 718 €
	Coûts des tests PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût de suivi	263 360 €	361 607 €	406 747 €	1 031 714 €
	Coût des événements indésirables	480 589 €	472 158 €	463 727 €	1 416 474 €
	Coût des traitements ultérieurs	333 160 €	327 315 €	321 470 €	981 944 €
	Coût de fin de vie	351 173 €	521 330 €	575 304 €	1 447 807 €
	TOTAL	2 735 794 €	3 340 586 €	3 602 277 €	9 678 657 €
Scénario SANS Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) – Coût total					
Coût total	Coût d'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût d'administration des traitements	10 956 534 €	13 958 750 €	15 497 787 €	40 413 071 €
	Coûts des tests PD-L1	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût de suivi	2 156 835 €	2 912 959 €	3 239 398 €	8 309 191 €
	Coût des événements indésirables	3 479 839 €	3 418 789 €	3 357 739 €	10 256 367 €

	Coût des traitements ultérieurs	2 776 330 €	2 727 623 €	2 678 915 €	8 182 869 €
	Coût de fin de vie	3 051 543 €	4 455 697 €	4 875 912 €	12 383 152 €
	TOTAL	22 421 081 €	27 473 818 €	29 649 751 €	79 544 650 €
Scénario AVEC Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) – Coûts par traitement					
Coûts – Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	Coût d'acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coût d'administration des traitements	4 942 918 €	11 684 395 €	14 692 678 €	31 319 992 €
	Coûts des tests PD-L1	33 197 €	65 229 €	64 064 €	162 490 €
	Coût de suivi	1 160 938 €	2 723 983 €	3 372 725 €	7 257 646 €
	Coût des événements indésirables	805 731 €	1 583 192 €	1 554 920 €	3 943 844 €
	Coût des traitements ultérieurs	995 598 €	1 956 263 €	1 921 330 €	4 873 191 €
	Coût de fin de vie	959 093 €	2 464 199 €	3 236 766 €	6 660 059 €
	TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts – Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine)	Coût d'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût d'administration des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts des tests PD-L1	24 067 €	8 154 €	8 008 €	40 229 €
	Coût de suivi	624 123 €	432 514 €	385 106 €	1 441 743 €
	Coût des événements indésirables	404 253 €	136 952 €	134 506 €	675 711 €
	Coût des traitements ultérieurs	805 136 €	272 762 €	267 892 €	1 345 790 €
	Coût de fin de vie	904 733 €	727 089 €	583 867 €	2 215 689 €
	TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts – Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	Coût d'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût d'administration des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts des tests PD-L1	19 918 €	6 523 €	6 406 €	32 847 €
	Coût de suivi	516 266 €	364 177 €	324 090 €	1 204 533 €
	Coût des événements indésirables	1 398 085 €	457 852 €	449 676 €	2 305 614 €

	Coût des traitements ultérieurs	666 319 €	218 210 €	214 313 €	1 098 842 €
	Coût de fin de vie	721 729 €	587 494 €	469 402 €	1 778 625 €
	TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts – Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	Coût d'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
	Coût d'administration des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts des tests PD-L1	5 809 €	1 631 €	1 602 €	9 042 €
	Coût de suivi	153 627 €	103 129 €	89 277 €	346 033 €
	Coût des événements indésirables	280 344 €	78 693 €	77 288 €	436 325 €
	Coût des traitements ultérieurs	194 343 €	54 552 €	53 578 €	302 474 €
	Coût de fin de vie	204 851 €	160 354 €	122 229 €	487 434 €
	TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████
Scénario AVEC Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) – Coût total					
Coût total	Coût d'acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coût d'administration des traitements	11 516 250 €	15 752 141 €	18 504 340 €	45 772 731 €
	Coûts des tests PD-L1	82 992 €	81 536 €	80 080 €	244 608 €
	Coût de suivi	2 454 954 €	3 623 803 €	4 171 199 €	10 249 955 €
	Coût des événements indésirables	2 888 413 €	2 256 689 €	2 216 391 €	7 361 493 €
	Coût des traitements ultérieurs	2 661 396 €	2 501 787 €	2 457 113 €	7 620 297 €
	Coût de fin de vie	2 790 405 €	3 939 137 €	4 412 264 €	11 141 806 €
	TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : dossier technique de l'industriel

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

Tableau 49. Résumé des analyses en scénario proposées

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Source/justification du scénario testé
Parts de marché	Nivolumab + chimiothérapie	Scénario 1A : Diminution de la pénétration de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine	Tester l'impact d'une diminution de la

	(Fluoropyrimidine + Sel de platine) sur le marché avec [REDACTED] l'année 1, [REDACTED] l'année 2 et [REDACTED] l'année 3	+ Sel de platine) sur le marché avec [REDACTED] l'année 1, [REDACTED] l'année 2 et [REDACTED] l'année 3		pénétration de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) sur le marché
Prix de Nivolumab	Prix publié	Scénario 2A : -5% Scénario 2B : -10% Scénario 2C : -20%		Tester l'impact d'une baisse de prix de Nivolumab
Comparateurs	Chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sels de platine) Fluoropyrimidine + sels de platine + taxane Fluoropyrimidine + inhibiteur de topoisomérase	Scénario 3A : Ajout de Fluoropyrimidine en monothérapie		Tester l'impact de l'inclusion de ce comparateur qui est très peu utilisé en pratique clinique
Taille de population incidente cible	<ul style="list-style-type: none"> - Année 1 : 1 482 - Année 2 : 1 456 - Année 3 : 1 430 	Scénario 4A (voir section Erreur ! Source du renvoi introuvable.):	Scénario 4B (voir section Erreur ! Source du renvoi introuvable.):	Tester l'impact de l'estimation de la population cible sur la base des valeurs basse et haute de cette estimation basée sur les données publiées
		<ul style="list-style-type: none"> - Année 1 : 1 389 - Année 2 : 1 365 - Année 3 : 1 341 	<ul style="list-style-type: none"> - Année 1 : 1 575 - Année 2 : 1 547 - Année 3 : 1 520 	
Survie des patients	Données de survie des patients issues des extrapolations conduites dans le cadre de l'analyse de référence du modèle d'efficacité	Scénario 5 : survie globale et survie sans progression issues du modèle d'efficacité utilisant les polynômes fractionnaires		Tester l'impact de l'utilisation des données de survie générées par le modèle d'efficacité utilisant les polynômes fractionnaires sur les résultats

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 50. Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire - Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	IB associé à la		% Variation de l'IB			
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Durée Moyenne de SSP de nivolumab dans le bras Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	10,85	8,72 - 12,98	[REDACTED]	[REDACTED]	-19,24%	19,24%

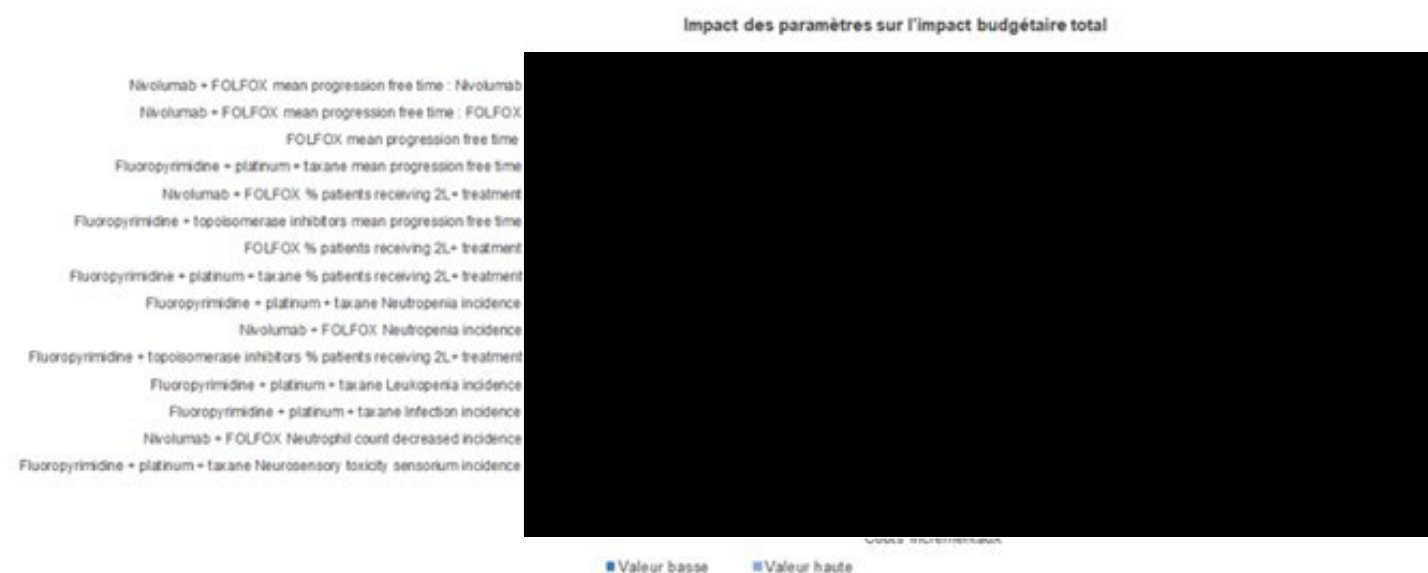
Durée Moyenne de SSP de chi- miothérapie (Fluoropyri- midine + sel de platine) dans le bras Nivolumab + chimiothéra- pie (Fluoro- pyrimidine + sel de pla- tine)	12,86	10,34 - 15,38	██████████	██████████	-4,00%	4,00%
Durée Moyenne de SSP de chi- miothérapie (Fluoropyri- midine + sel de platine)	9,35	7,52 - 11,18	██████████	██████████	1,50%	-1,50%
Durée Moyenne de SSP de Fluo- ropyrimidine + sel de pla- tine + taxane	10,83	8,71 - 12,95	██████████	██████████	1,41%	-1,41%
% de patients recevant un traitement de 2L dans le bras Nivolu- mab + chi- miothérapie (Fluoropyri- midine + sel de platine)	0,67	0,53 - 0,79	██████████	██████████	-0,65%	0,59%
Durée Moyenne de SSP de Fluo- ropyrimidine + inhibiteur de la topoi- somérase	9,87	7,94 - 11,81	██████████	██████████	0,41%	-0,41%
% de patients recevant un traitement de 2L dans le bras chimio- thérapie (Fluoropyri- midine + sel de platine)	0,74	0,59 - 0,87	██████████	██████████	0,36%	-0,30%

% de patients recevant un traitement de 2L dans le bras Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane	0,74	0,59 - 0,87	██████████	██████████	0,30%	-0,25%
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane – incidence de l'EILT Neutropénie	0,14	0,11 - 0,17	██████████	██████████	0,15%	-0,15%
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) – incidence de l'EILT Neutropénie	0,11	0,09 - 0,14	██████████	██████████	-0,11%	0,11%
% de patients recevant un traitement de 2L dans le bras Fluoropyrimidine + inhibiteur de la topoisomérase	0,74	0,59 - 0,87	██████████	██████████	0,09%	-0,08%
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane – incidence de l'EILT Leucopénie	0,44	0,36 - 0,53	██████████	██████████	0,08%	-0,09%
Fluoropyrimidine + sel de platine + taxane – incidence de l'EILT Infection	0,17	0,14 - 0,2	██████████	██████████	0,08%	-0,09%
Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine) – incidence de	0,10	0,08 - 0,12	██████████	██████████	-0,08%	0,08%

I'ELT Dimi- nution du nombre de neutrophiles						
Fluoropyrimi- dine + sel de platine + taxane – inci- dence de l'ELT Sensa- tion de toxi- cité neurosenso- rielle	0,53	0,42 - 0,63	■	■	0,05%	-0,05%

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 10. Diagramme de Tornado



Source : dossier technique de l'industriel

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	109
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	110

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 19 novembre 2021, mis à jour le 28 avril 2022) ;
- Rapports techniques « Analyse d'efficacité d'Opdivo® (nivolumab) » et « Analyse d'impact budgétaire d'Opdivo® (nivolumab) (versions du 19 novembre 2021, mises à jour le 28 avril 2022) ainsi que leurs annexes ;
- Versions électroniques des modèles économiques au format Excel (versions du 19 novembre 2021, mises à jour le 28 avril 2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 28 avril 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Compte-rendu de la rencontre pré-dépôt du 22 juillet 2021 et réponse de BMS ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 28 avril 2022.

Analyse d'efficience

CONTEXTE

- 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 ?
 - si la dépense moyenne annuelle par patient présentée dans le rapport de présentation est exprimée en HT ou en TTC ?
 - le montant remboursable par an dans l'indication évaluée ?
-

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

Horizon temporel

- Pouvez-vous discuter de façon détaillée du choix de l'horizon temporel fixé à 10 ans, au vu de la proportion de patients toujours en vie à 3 ans de la cohorte FREGAT (patients correspondant à la population de l'étude CheckMate-649), des résultats de l'étude CheckMate-649 et du résultat de l'analyse en scénario réalisée sur un HT à 5 ans. Sans argumentation fondée, l'horizon temporel pourra être réduit.

Population simulée

- Afin de discuter de l'efficacité relative du nivolumab en association aux chimiothérapies au sein des différents sous-groupes merci de présenter les forest plot pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ainsi qu'une analyse critique de l'efficacité au sein des sous-groupes de la population de l'essai clinique CheckMate-649 ? De plus, pouvez-vous discuter plus précisément de la représentativité de la population simulée avec la cohorte FREGAT et sa transposabilité à la population française, au regard de l'analyse critique de l'efficacité réalisée à partir du forest plot ?
- Pouvez-vous discuter de l'impact de la forte proportion de patients de type asiatique (environ 25%) dans l'essai CheckMate-649 sur la transposabilité de la population simulée à la population française, au regard des résultats de SG sur les critères de stratification de l'étude ?
- Pouvez-vous expliciter votre méthodologie de calcul vis-à-vis du volume de patients ayant un statut HER-2 négatif dans l'essai CheckMate-649 (93%) au regard des données de la cohorte FREGAT et des données de vie réelle et discuter de l'impact de cette caractéristique sur la population simulée et les résultats ?

Comparateurs

- Pouvez-vous discuter de la faisabilité d'intégrer le pembrolizumab dans l'analyse de l'efficience pour la population de patients commune entre les deux spécialités ?
- A la page 42 de votre rapport technique, vous expliquez que le chevauchement maximal de la population de l'essai Keynote-590 et de la population de l'essai CheckMate-649 est de 12%. Pouvez-vous discuter de la proportion de ce chevauchement et de son impact dans le cadre d'une utilisation en vie réelle ?

- Le traitement par fluoropyrimidine + sel de platine + taxane n'est pas recommandé pour le traitement de l'adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique selon le TNCD de 2016. Au vu des recommandations différenciées selon le diagnostic initial et de la part de patients inclus dans l'étude atteint d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique, pouvez-vous justifier le recours à des comparateurs non recommandés dans l'ensemble de la population d'analyse et justifier l'absence d'analyse en sous-populations ?

CHOIX DE MODELISATION

Intégration des données d'efficacité

- Vous indiquez dans votre rapport que l'inspection visuelle des courbes du logarithme des risques cumulés de la survie globale et de la survie sans progression ne se croisent pas et tendent à rester parallèle. Les résultats d'un test statistique vous permettent de conclure que l'hypothèse de proportionnalité des risques peut être considérée comme valide et vous permet donc de considérer des modèles de type dépendant. Pouvez-vous :
 - expliquer la différence entre les courbes présentées dans votre rapport technique et les courbes déposées lors de la rencontre pré-dépôt ;
 - présenter les résultats des valeurs des critères AIC/BIC des différents modèles indépendants de type standards dans le cadre des analyses en scénarios 4A et 4B (cf. tableaux 23 et 26) ;
 - selon les résultats de la question b. tester le modèle paramétrique standard qui minimise les critères AIC/BIC pour la survie globale et la survie sans progression des deux bras de traitement de l'étude CheckMate-649 et discuter de l'impact sur les résultats par rapport au modèle spline (scénario 4B) ;
 - discuter du recours aux modèles dépendants par rapport aux modèles indépendants au vu des courbes de logarithme des risques cumulés qui ne sont pas strictement parallèles.
- Au vu des scores AIC/BIC en analyse de référence, et dans un contexte où ces scores sont très proches, pouvez-vous justifier à partir d'éléments méthodologiques fondés, le choix de retenir le modèle spline 2-nœuds hazard pour l'extrapolation de la survie globale en analyse de référence, par rapport aux modèles standards utilisant les fonctions paramétriques log-logistique et gamma généralisée ;
 - discuter du résultat de l'analyse en scénario n°3 par rapport à celui de l'analyse de référence ;
 - présenter a minima une analyse de scénario en retenant la fonction paramétrique log-logistique pour la survie globale et ;
 - intégrer dans le tableau 22 page 58 de votre rapport, les taux de survie globale estimés via la fonction paramétrique log-logistique,
 - présenter les courbes de SG modélisées correspondantes (cf. Figures 15 et 16).
- Au vu des scores AIC/BIC en analyse de référence, et dans un contexte où ces scores sont très proches, pouvez-vous justifier à partir d'éléments méthodologiques fondés, le choix de retenir le modèle spline 2-nœuds hazard pour l'extrapolation de la survie sans progression en analyse de référence, par rapport au modèle standard utilisant la fonction paramétrique log-logistique ?
- Pouvez-vous intégrer les taux de survie de l'étude CheckMate-649 dans les tableaux 22 et 25 ?
- Au vu des données matures de l'étude clinique, pouvez-vous discuter de l'opportunité de retenir un modèle en morceaux ?

Il est rappelé, que sans argument méthodologique fondé et sans argument clinique probant, un choix conservateur doit être réalisé en analyse de référence.

- Pouvez-vous nous fournir la distribution des traitements ultérieurs de l'étude CheckMate-649 et discuter de la transposabilité de celle-ci aux données de la cohorte FREGAT ?

Méta-analyse en réseau

- Comment expliquez-vous les divergences entre le rapport de méta-analyse qui conclut que la plupart des caractéristiques sont sources d'hétérogénéité majeure ou modérée et que l'hypothèse des risques proportionnels n'est testée que pour l'essai CheckMate-649, et votre rapport technique qui mentionne que l'hypothèse des risques proportionnels a été évaluée pour chaque étude sur la base du test de Grambsch-Therneau ? Une documentation concernant la validation de l'hypothèse des risques proportionnels est attendue au-delà de l'addendum fourni en annexe.
- Pouvez-vous fournir une synthèse comparative détaillant les caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse en réseau ?
- Une documentation technique de la méta-régression est attendue en complément du rapport fourni pour la méta-analyse.
- Pouvez-vous préciser le code couleur relatif à l'interprétation du niveau d'hétérogénéité (page 22 du rapport de la MAR) afin d'indiquer clairement quelle couleur se rapporte à une hétérogénéité majeure et quelle couleur se rapporte à une hétérogénéité modérée ?
- Lors de la rencontre pré-dépôt, il a été conseillé de recourir en analyse principale à la méthode des polynômes fractionnaires au vu des interrogations liées au respect de l'hypothèse des risques proportionnels soulevée par la méta-analyse en réseau avec des HRs constants. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas avoir opté pour une méta-analyse utilisant la méthode des polynômes fractionnaires en analyse de référence ? Il est demandé de justifier l'approche retenue aux vues des résultats du rapport de la méta-analyse qui indique que les études sont hétérogènes et que l'hypothèse des risques proportionnels ne peut pas être testée.
- Pouvez-vous nous fournir les simulations complètes du modèle qui correspondent à l'utilisation des résultats de la méta-analyse à polynômes fractionnaires (MAR-PF) (analyses déterministe, probabiliste et en scénario) ?

Effet traitement

- Concernant l'extrapolation de l'effet traitement, il est fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel. L'analyse en scénario n°5 qui simule une diminution de l'effet traitement linéaire du bras traitement à partir de 30 mois jusqu'à la fin de l'horizon temporel simulé, révèle une forte variation du RDCR liée à cette hypothèse. Au regard de la durée de l'horizon temporel par rapport à la durée de suivi de l'essai, le maintien de l'effet traitement est à justifier.
- En l'absence de justification recevable, il est attendu qu'une hypothèse conservatrice soit présentée en analyse de référence.
- Pouvez-vous fournir une analyse en scénario simulant un effet de traitement relatif nul après la période d'observation de l'étude CheckMate-649, conformément au guide méthodologique (page 57) et discuter de son impact sur les résultats observés ?

- Dans les tableaux 28 et 29, les HR présentés pour les comparateurs hors étude CheckMate-649 ne sont pas significatifs. Pouvez-vous présenter a minima en analyse de scénario une hypothèse d'absence de différence d'efficacité entre les différents protocoles de chimiothérapie ?
- Au regard des éléments de réponse apportés à la question précédente et de l'incertitude générée par la méta-analyse, pouvez-vous présenter a minima en analyse de scénario les résultats basés sur une comparaison du nivolumab + chimiothérapie versus un pool de chimiothérapies et discutez de l'impact de ne pas retenir ce choix en analyse de référence ?
- Pouvez-vous fournir des éléments d'explication sur le fait que le HR de la survie globale du bras traitement nivolumab + chimiothérapie versus chimiothérapie (fluoropyrimidine + sel de platine) de la MAR ne soit pas statistiquement significatif alors qu'il est significatif dans l'étude Check-Mate-649 ?

Intégration des données de tolérance

- Pourriez-vous indiquer, au seuil de 2%, le pourcentage d'EI représentés dans le modèle par rapport à l'ensemble des EI rapportés dans l'essai (toutes causes confondues et EI liés au traitement) et discuter de l'impact du choix de ce seuil sur les résultats ?
- Pouvez-vous indiquer succinctement la prise en charge attendue des EI de grade 3-4 non intégrés dans la modélisation et discuter de l'impact attendu ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

- Pouvez-vous fournir sous forme de tableau les taux de complétion ainsi que le nombre de questionnaires EQ5D-3L remplis à chaque moment de leur administration d'une part et classés en fonction des états d'autre part ?
- Pouvez-vous décrire de façon précise le modèle développé pour estimer les scores d'utilité par état de santé utilisés dans l'analyse de référence et fournir sa documentation technique ?
- Pouvez-vous présenter l'incertitude associée à l'estimation des scores d'utilité, et, le cas échéant, tester l'impact de cette incertitude sur le résultat en analyse de scénario en recourant à des données d'utilité issues de la littérature ?
- Pouvez-vous expliquer le rationnel qui vous a poussé à retenir les décrets d'utilités relatifs aux EILT de l'avis du NICE concernant nivolumab + ipilimumab dans le traitement du carcinome à cellules rénales ? Il est attendu de présenter la réflexion suivie ainsi que les arguments en faveur et en défaveur des options offertes à l'industriel. Pouvez-vous discuter l'effet attendu de ce choix sur le résultat ? Une analyse de sensibilité permettant d'apprécier l'incertitude relative à ce choix méthodologique serait appréciée.
- Les décrets d'utilité utilisés pour modéliser l'effet des EILT ont pour source dans le dossier de l'industriel un document du NICE. Dans ce dernier, les décrets concernés ont 2 sources différentes. Dans chacune de ces deux références, d'autres sources sont citées pour documenter ces décrets. Pouvez-vous fournir la source initiale de chacun des décrets d'utilité utilisés ?
- Pouvez-vous présenter le rationnel derrière le recours à l'hypothèse de similarité des décrets d'utilité dans le cas où certains EILT ne présentaient pas de décrets connus. Il est aussi attendu une explication sur le rationnel ayant conduit à attribuer un décret donné à chaque EILT. Une analyse de sensibilité permettant d'apprécier l'incertitude relative à ce choix méthodologique serait appréciée.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

- Pouvez-vous présenter un tableau synthétisant les coûts par patient intégrés au modèle (par état de santé en y distinguant les différents postes de coûts) ?
- Pouvez-vous nous fournir une analyse des coûts de suivi de la pathologie au regard de la pratique courante et des recommandations actuelles, en précisant les coûts de suivi spécifiques à chaque traitement ainsi que les coûts de suivi selon le statut du patient, et justifier les hypothèses faites concernant les actes de biologie médicale ?
- Pouvez-vous préciser la façon dont est intégré le coût du test PD-L1 dans l'analyse de référence, compléter le cas échéant le tableau 56 en intégrant ce poste de coût, et discuter de la pertinence d'intégrer ce poste de coût au vu de l'indication sollicitée et du stade avancé des pathologies.

VALIDATION

- Pouvez-vous préciser quelles études sont utilisées pour la calibration du modèle et quelles études sont utilisées pour la validation externe des données du modèle, présenter succinctement les caractéristiques des études et discuter de leur transposabilité à la population d'analyse ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

- Il est attendu une présentation claire et détaillée des paramètres de l'analyse déterministe et de l'analyse probabiliste (paramètres, distributions, source et justification).
- Cette présentation devrait également figurer dans le rapport technique de l'efficience mis à jour (post- échange technique).
- Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1 000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? dans le cas où le nombre de simulations retenues n'est pas suffisant, il est attendu d'ajuster celui-ci en conséquence.
- Pouvez-vous nous fournir des analyses de sensibilité complémentaires intégrant les différents scénarios testés dans la méta-régression de la méta-analyse ou a minima discuter de l'impact attendu de ces scénarios sur les résultats ?

PRESENTATION DES RESULTATS

- Pouvez-vous présenter sous le format d'un tableau la répartition des patients entre les différents états de santé et par bras de traitement, en fonction du temps ?

Analyse d'impact budgétaire

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

- Comme présenté page 20 du rapport d'analyse budgétaire, une partie de l'indication évaluée dans le présent dossier est superposable avec le pembrolizumab (essai Keynote-590). Pouvez-vous discuter de l'impact attendu de la commercialisation de ce comparateur ?

- Pouvez-vous nous fournir une répartition des prévisions de ventes dans chaque scénario, par année et par diagnostic initial ?
- Pouvez-vous préciser les variations appliquées aux différents paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe univariée et l'intégrer au rapport d'analyse budgétaire post-échange technique ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Analyse en sous-groupe : SG dans la population de l'étude CheckMate-649 avec PD-L1 CPS \geq 5	52
Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel)	55
Figure 3. SG – Patients PD-L1 CPS \geq 5 (gel de base : juillet 2021)	58
Figure 4. Réseau de la MAR - SG	58
Figure 5. SSP – Patients PD-L1 CPS \geq 5 (gel de base : juillet 2021)	59
Figure 6. Réseau de la MAR – SSP	60
Figure 7. Logarithme des risques cumulés – patients PD-L1 CPS \geq 5 - SG	60
Figure 8. Logarithme des risques cumulés - Patients PD-L1 CPS \geq 5 - SSP	61
Figure 9. Population cible de Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + Sel de platine) dans l'extension d'indication	100
Figure 10. Diagramme de Tornado	107

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6. Résultats de SG et de SSP sur les critères de stratification de l'étude CheckMate-649 (gel de base : juillet 2020)	49
Tableau 7. Synthèse des taux d'utilisation des classes thérapeutiques et des recommandations locales en vigueur	49
Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CheckMate-649 (gel de base : juillet 2020)	50
Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai CheckMate-649 et de la cohorte FREGAT	53
Tableau 10. Sources utilisées pour l'identification des EILT des différents comparateurs	55
Tableau 11. EILT d'intérêt intégrés dans la modélisation	55
Tableau 12. Protocoles de traitements ultérieurs utilisés dans FREGAT et recommandés par le TNCD	57
Tableau 13. Analyse de la SG (co-critère principal) de l'étude CheckMate-649	57
Tableau 14. Analyse de la SSP (co-critère principal) de l'étude CheckMate-649	58

Tableau 15. Valeurs des critères AIC/BIC et taux de SG modélisés à 5 ans avec les différents modèles dépendants testés dans le cadre de l'analyse de référence et le scénario 3	60
Tableau 16. Valeurs des critères BIC et AIC des différents modèles dépendants testés dans le cadre de l'analyse de référence et le scénario 2 - SSP	62
Tableau 17. Analyse de la proportion d'EILT modélisés par rapport aux EILT observés dans l'essai	62
Tableau 18. Nombre de patients ayant complété un questionnaire et taux de complétion à chaque intervalle de temps	63
Tableau 19. Scores d'utilité par état de santé (patients PD-L1 CPS \geq 5) dépendants du traitement reçu issus de l'étude CheckMate-649	64
Tableau 20. Scores d'utilité par état de santé estimés via un modèle linéaire à effets mixtes	64
Tableau 21. Scores d'utilité par état de santé identifiés dans la littérature	64
Tableau 22. Désutilités associées aux EILT modélisés	65
Tableau 23. Durées associées aux désutilités des EILT	66
Tableau 24. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie	67
Tableau 25. Coût d'acquisition des traitements	68
Tableau 26. Valorisation du coût d'administration d'une séance de chimiothérapie	68
Tableau 27. Fréquence d'utilisation des ressources identifiées dans les guides ALD	69
Tableau 28. Valorisation du coût des consultations médicales	70
Tableau 29. Valorisation du coût des actes techniques	70
Tableau 30. Valorisation du forfait technique des actes d'imagerie (scan thoraco-abdominal)	70
Tableau 31. Valorisation de coût des actes biologiques	71
Tableau 32. Valorisation des forfaits liés aux actes biologiques	72
Tableau 33. Valorisation de la prise en charge des EILT	72
Tableau 34. Valorisation du coût de transport	74
Tableau 35. Valorisation du coût du test PD-L1	74
Tableau 36. Valorisation du coût des soins palliatifs	75
Tableau 37. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle	76
Tableau 38. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	79
Tableau 39. SSP et SG observées dans l'étude CheckMate-649 et extrapolées	80
Tableau 40. Comparaison des caractéristiques de la population d'analyse et des populations des études utilisées dans la validation des données du modèle d'efficience	81
Tableau 41. Taux de survie estimés pour les 2 modèles dépendants retenus jusqu'à présent et comparaison avec données externes	82
Tableau 42. Taux de survie sans progression estimés pour les 2 modèles dépendants retenus jusqu'à présent et comparaison avec données externes	82
Tableau 43. Analyses en scénario sur les choix structurants et les choix de modélisation	83

Tableau 44. Résultats actualisés décomposés des effets de santé en années de vie gagnées et en QALYs de l'analyse de référence	87
Tableau 45. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	88
Tableau 46. Résultats de l'ASD sur les 15 paramètres influençant le plus les résultats	89
Tableau 47. Résultats synthétiques des analyses en scénario	90
Tableau 48. Coût annuel et total par poste par traitement des scénarios sans et avec Nivolumab + chimiothérapie (Fluoropyrimidine + sel de platine)	100
Tableau 49. Résumé des analyses en scénario proposées	103
Tableau 50. Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire - Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	104

Références bibliographiques

- Al-Batran, S.-E., & al. (2013). The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer : a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *European Journal of Cancer* 49(4), pp. 835-842.
- BMS. (13 october 2020). CA209649. *A randomized, multicenter, Open-label, Phase 3 study of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab in combination with oxaliplatin plus fluoropyrimidine versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in subjects with previously untreated advanced or metas.* Final Clinical study report.
- BMS. (s.d.). *Real-World Data Analyses of Gastroesophageal Cancers using FREGAT. Observational Study CA209-67C (First-line GC/GEJC/EAC : previously un-treated advanced and metastatic gastric cancer (GC), gastroesophageal junction cancer (GEJC), and EAC.*
- Chau, I., & al. (2009). The Impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma - individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Annals of oncology* 20(5), pp. 885-891.
- Chevalier, J., & al. (2013). Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *The European Journal of Health Economics*, pp. 57-66.
- Cour des comptes. (2016). Les Comptes de la Sécurité Sociale. https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2016/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-JUIN_2016.pdf.
- Cour des comptes. (2021, juin). Les Comptes de la Sécurité Sociale. https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2021/FICHES%20ECLAIRAGE%20JUIN/CSS-FICHE_ECLAIRAGE-JUIN_2021-Les%20radiologues%20lib%C3%A9raux.pdf.
- Dank, M., & al. (2008). Randomized phase III sturdy comparaing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of oncology* 19(8), pp. 1450-1457.
- Davidson, M., & al. (2018). Survival in advanced esophagogastric adenocarcinoma improves with use of multiple lines of therapy : results from an analysis of more than 500 patients. *Clinical colorectal cancer* 17(3), pp. 223-230.
- Defossez, G., & al. (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Synthèse. Saint-Maurice: Santé publique France.*
- Dijksterhuis, W. P., & al. (2020). heterogeneity of first-line palliative systemic treatment in synchronous OPDIVO (nivolumab) - Dossier CEESP - Novembre 2021 164/166 metastatic esophagogastric cancer patients : a real-world evidence study. *International journal of cancer* 146(7), pp. 1889-1901.
- HAS GUIDE – ALD. Cancer de l'estomac. (2011, Septembre). *GUIDE – ALD. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer de l'estomac.* HAS. GUIDE – ALD. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer de l'estomac. Septembre 2 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_estomac_web.pdf.
- HAS. GUIDE – ALD. Cancer de l'œsophage. (2011, Septembre). *GUIDE – ALD. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer de l'œsophage.* HAS.

GUIDE – ALD. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer de l'œsophage. Septembre 2011. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_oesophage_web.pdf.

- Hironaka, S., & al. (2016). S-1 plus leucovorin versus S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer : a randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 17(1), pp. 99-108.
- Janjigian, Y. Y., & al. (2021). First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (Check-Mate-649) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*.
- Latimer NR. (2013, août). Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making* 33(6), pp. 743-754.
- Lledo, G., & al. (2016). "Cancer de l'oesophage". *Thesaurus National de Cancérologie Digestive*.
- Mickisch, G. H., & al. (2010). Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- α 2a compared with sunitinib. *British journal of cancer*, pp. 80-86.
- NICE. (s.d.). [ID1182]. *Single technology appraisal, Nivolumab with ipilumab for untreated renal cell carcinoma*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6781037437>.
- NICE. (2013). DSU Technical support document. Document 14. . *Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide*.
- NICE. (s.d.). TA179. *Single technology appraisal*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta179>.
- NICE. (s.d.). TA208. *Single technology appraisal*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta208>.
- OCDE. Base de données sur les ressources en santé. (s.d.). https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH_REAC&lang=fr#.
- Pape, M., & al. (2020). A nationwide population-based study comparing survival in unresectable advanced or synchronous metastatic esophageal and gastric adenocarcinoma. pp. 308-308.
- Shankaran, V., & al. (2021). A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction cancer versus esophageal Adenocarcinomas. *Advances in Therapy* 38(1), pp. 707-720.
- Shitara, K., Ajani, J. A., Moehler, M., Garrido, M., Gallardo, C., Shen, L., & Janjigian, Y. Y. (2022). Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*, pp. 1-7.
- Zaanan, A., & al. (2018). Gastric cancer : french intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease* 50(8), pp. 768-779.

Abréviations et acronymes

Acronyme	Définition
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
ALAT	<i>ALanine Amino Transférase</i>
ALD	Affection de longue durée
Ameli	Assurance maladie en ligne
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APE	Activité Principale Exercée
ASAT	<i>ASpartate Amino Transférase</i>
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVG	Année de vie gagnée
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BICR	<i>Blinded independent central review</i>
BdM_IT	Base des médicaments et informations tarifaires
BMS	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEO	Carcinome épidermoïde de l'œsophage
CEPS	Comité économique des produits de santé
CIM-10	Classification internationale des maladie dixième édition
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CPS	Combined positive score
CSP	Collectivités et divers services publics
DCF	Docétaxel, cisplatine, 5FU
EAC	<i>Esophageal adenocarcinoma</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EILT	Effets indésirables liés au traitement

ENC	Etude nationale des coûts
FOLFIRI	Protocole de chimiothérapie à base de 5-FU et d'irinotecan
FOLFOX	Protocole de chimiothérapie à base de 5-FU et d'oxaliplatine
FREGAT	<i>French œsogastrique tumours</i>
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute autorité de santé
HER-2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IPC	Indice des prix à la consommation
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
JGO	Jonction oeso-gastrique
JO	Journal officiel
KM	Kaplan Meier
MAR	Méta analyse en réseau
MAR-PF	méta-analyse en réseau à polynômes fractionnaires
MCO	Médecine – Chirurgie – Obstétrique
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NFP	Numération de la formule plaquettaire
NFS	Numération de la formule sanguine
NICE	<i>National institute for health and clinical excellence</i>
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PD-L1	<i>Programmed death ligand 1</i>
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	<i>Quality-adjusted life-year</i>
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultats
SEM	Service d'évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression

T2A	Tarification à l'activité
TGO	Transaminase Glutamo-Oxaloacétique
TGP	Transaminase Glutamo-Pyruvique sérique
TNCD	Thésaurus national de cancérologie digestive
TSD	Technical Support Documents
TTC	Toutes taxes comprises
XELOX	Protocole de chimiothérapie à base de capécitabine et d'oxaliplatine

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

