

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Adoption d'un projet d'avis : Avis économique OPDIVO (BRISTOL MYERS SQUIBB)

M^{me} PARIS.- Nous passons à l'avis économique OPDIVO.

Un chef de projet, pour la CEESP.- Bonjour à toutes et à tous. Je vous remercie de prendre part à l'évaluation médico-économique du nivolumab en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, et ce en première ligne de traitement chez les patients HER-2 négatif dont les tumeurs expriment le marqueur PD-L1 avec un score CPS $\geq$ 5.

Nous remercions les rapporteurs, Messieurs Hassan Serrier et Nicolas Vinay pour leur disponibilité et leur support tout au long de l'instruction de ce dossier.

Quelques éléments de contexte. Le nivolumab, depuis octobre 2021, a une autorisation de mise sur le marché dont l'indication est évaluée issue d'une procédure centralisée. Il a fait l'objet, dans la même indication, d'une autorisation d'accès précoce en février 2022 et d'une évaluation en droit commun par la CT en mars 2022. Le nivolumab est une immunothérapie, c'est-à-dire un anticorps monoclonal. Ce dernier est dirigé contre les récepteurs PDL-1 en bloquant le récepteur PD1. Le nivolumab stoppe l'inactivation des cellules immunitaires et augmente ainsi la capacité du système immunitaire à tuer les cellules cancéreuses.

Concernant la pathologie, le cancer gastrique est le deuxième cancer digestif en France, avec environ 6 560 cas en 2018. Il constitue l'un des cancers à tumeur solide le plus mortel, avec une survie globale à cinq ans de - 5 %. Le cancer de l'œsophage constitue le troisième cancer digestif en France, avec 5 450 cas en 2018. On distingue deux histologies, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. La survie médiane à cinq ans est de 16 % en France pour l'adénocarcinome.

Les recommandations en vigueur sont celles du Thésaurus national de cancérologie digestive de 2016 et pour le traitement des adénocarcinomes, de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique est le TNCD de 2019 pour le traitement des adénocarcinomes gastriques et sont constitués principalement par des traitements à base de chimiothérapie associant la fluoropyrimidine à un dérivé de platine.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique du traitement de première ligne des patients. L'industriel revendique un prix de 1 033,92 euros TTC par flacon de 10 ml et de 2481,98 euros TTC par vacants de 24 ml. Ceci entraîne une dépense moyenne de 59 607 euros par patient, pour une durée de traitement moyenne à peu près de dix mois.

La population cible estimée est environ de 1 500 patients par an. Le chiffre d'affaires à deux ans est estimé entre [REDACTED] d'euros. Par ailleurs, aucune revendication n'a été formulée concernant une éventuelle incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Aucune contribution d'association de patients n'a été déposée pour ce dossier.

Par ailleurs, le dossier a fait l'objet d'un examen en GT éco le 24 mai.

Dans le présent dossier, l'industriel s'est appuyé sur les données de l'essai clinique CheckMat-648, étude de phase III randomisée stratifiée en ouvert multicentrique.

Les options comparées dans l'essai clinique étaient nivolumab plus chimiothérapie versus chimiothérapie simple. Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale chez les patients présentant un score PDL-1 ≥ 5 . Les critères de jugement secondaire étaient la survie sans progression et la survie globale en population ITT au sein de la population présentant un score CPS ≥ 1 et ceux présentant un score CPS ≥ 10 .

Lors du dernier gel de base qui remonte à juillet 2021, le HR de la survie globale était de 0,7, avec une médiane de survie globale de 14,4 mois versus 11,1 mois. La HR de la survie sans progression était aussi de 0,7, avec une médiane de survie sans progression de 8,15 versus 6,14 mois.

Les données de suivi global des patients PDL1 présentant un score CPS ≥ 5 sont matures, puisque 14,3 % des patients étaient encore en vie à 49,5 mois pour le bras nivolumab en association avec une chimiothérapie, contre 45,5 mois pour le bras chimiothérapie.

Les données de survie sans progression sont matures puisqu'un peu moins de 13 % des patients étaient en vie sans progression à 41 mois pour le bras nivolumab plus chimiothérapie contre un peu moins de 6 % à 44 mois pour le bras chimiothérapie.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Pour les choix structurants de l'analyse de l'efficience, on est sur une analyse efficacité complétée d'une analyse coût-utilité. Le laboratoire a retenu une perspective restreinte au système de santé, un horizon temporel de huit ans justifié par l'histoire naturelle de la maladie, un suivi minimum de 24 mois au gel des données qui rapporte que 7 % des patients du bras chimiothérapie et 15 % des patients sous nivolumab plus chimiothérapie sont toujours en vie à quatre ans, mais également les taux de survie à cinq ans dans la littérature pour le bras chimiothérapie entre 3 et 3,5 %. Enfin, l'horizon temporel de huit ans permet de capter un horizon vie entière pour le bras chimiothérapie puisque 1 % des patients sont encore en vie à huit ans.

Le laboratoire a mené des années de sensibilité à cinq et à dix ans.

Le taux d'actualisation est de 2,5 %, conformément au guide méthodologique.

La population d'analyses, c'est la population pour laquelle le remboursement est sollicité, à savoir les patients PDL-1 CPS $\geq$ 5 de laisser CheckMat-649. Aucune analyse en sous-population n'a été réalisée dans ce dossier.

Les options comparées : nivolumab plus chimiothérapie versus chimiothérapie seule, le protocole FOLFOX dans l'essai clinique.

Deux comparateurs externes sur la base des données de la pratique courante, la cohorte FREGAT et des recommandations françaises, les TNCD, le protocole T-FOX, fluoropyrimidine plus sel de platine plus taxane et le protocole FOLFIRI, fluoropyrimidine plus inhibiteur de la topoisomérase.

Nous avons trois comparateurs, dont deux externes.

Au niveau des options comparées, le pembrolizumab n'a pas été inclus dans la comparaison. Pour rappel, son indication, c'est en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et fluoropyrimidine dans le traitement de la première ligne du cancer de l'œsophage ou de l'adénome de la jonction œso-gastrique, HER2 négatif localement avancé non résécable ou métastatiques chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PDL-1 avec un CPS $\geq$ 10. C'est la partie orange du schéma. Le pembrolizumab est remboursable pour les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes de l'œsophage et une partie des adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique. Tandis que le produit que l'on évalue aujourd'hui est remboursable pour les adénocarcinomes de l'œsophage, tous les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique et les carcinomes de l'estomac.

Tenant compte de l'histologie entre les deux études cliniques, d'une analyse conduite à partir d'un registre néerlandais et du fait qu'il est impossible de restreindre en fonction du critère CPS, l'industriel a estimé le pourcentage de population cible en vie réelle superposable entre les deux produits entre 12 et 25 %. Or, il est exclu de l'analyse de l'efficacité. C'est pour cela que nous proposons une réserve mineure sur ce point.

Au niveau de la modélisation, la population simulée correspond aux patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancée ou métastatique non traité antérieurement avec un statut HER2 négatif ou indéterminé et dont les tumeurs expriment PDL-1 CPS $\geq$ 5 de l'étude ChekMate.

L'analyse de la représentativité repose sur les patients de cohorte FREGAT, cohorte observationnelle répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude clinique ChekMate-649. Ainsi, la transposabilité est incertaine car on manque d'information sur le score CPS dans la

cohorte FREGAT. Or, l'indication est restreinte au $CPS \geq 5$. De plus, la population de l'essai est composée en majorité de scores ECOG = 1, alors que le sous-échantillon issu de la cohorte FREGAT est composé en majorité d'un score ECOG = 0. Les données présentées dans les forest plot suggèrent que l'effet traitement peut être différent selon le score ECOG. Ainsi, le RDCR simulé en analyse de référence peut être sous-évalué du fait de la répartition des scores ECOG chez les patients de l'essai. On a le même constat avec la répartition de la localisation de la tumeur. De plus, l'absence totale de patients ayant un score ECOG supérieur à 1, même si c'est une limite commune aux essais cliniques, et le fait que le statut HER2 n'était pas rapporté pour plus de 41 % des patients de l'essai limite également à la portée de la conclusion.

Ainsi, nous vous proposons une réserve importante sur l'analyse de la représentativité qui est insuffisante avec une transposabilité limitée.

Le modèle retenu en analyse de référence est un modèle de survie partitionnée à trois états de santé :

- la survie sans progression telle qu'observée dans l'essai ;
- la survie post-progression déduite des données observées ;
- les décès tels qu'observés dans l'essai.

C'est un modèle d'air sous la courbe classique, avec une durée de simulation de huit ans conforme à l'horizon temporel et des cycles de sept jours, soit 416 cycles simulés.

L'industriel a mené des extrapolations des courbes de Kaplan Meier issues de l'étude, avec un ajustement des données observées au-delà du suivi de l'essai en suivant l'algorithme de la tumeur développée en 2013. L'effet de traitement est supposé maintenu tout le long de l'horizon temporel et les scores d'utilité par état de santé et les coûts par poste sont constants dans le temps.

Les événements indésirables liés au traitement sont issus de l'essai clinique et de la littérature pour les comparateurs externes, avec un seuil de sélection de fréquences supérieures ou égales à deux %. Ces EI sont appliqués durant le premier cycle de modélisation selon leur récurrence. Pour rappel, les EI liés au traitement de grade 3-4 impactent les coûts et génèrent des décréments d'utilité.

L'industriel fait l'hypothèse que l'ensemble des traitements sont pris jusqu'à progression, hormis pour le nivolumab qui a une durée limite de traitement précisée dans son RCP de deux ans.

Le pourcentage de patients recevant un traitement ultérieur est issu de l'essai clinique, avec une application du pourcentage de patients recevant un traitement ultérieur du bras chimiothérapie aux deux comparateurs externes issus de la méta-analyse.

La distribution des différents protocoles est dérivée de l'étude en vie réelle de la cohorte FREGAT et des recommandations françaises. Les traitements ultérieurs sont inclus dans l'état de survie post-progression. Enfin, la distribution est identique quelle que soit la première ligne de traitement reçue.

En ce qui concerne l'estimation des courbes de survie, on a deux sources de données :

- l'essai clinique ChekMate-649 pour le bras nivolumab plus chimiothérapie et le bras chimiothérapie FOLFOX de l'essai clinique ;
- une analyse en réseau avec huit études pour documenter la survie globale et six études pour documenter la survie sans progression des deux comparateurs hors essai clinique.

En ce qui concerne l'hypothèse de proportionnalité des risques dans le bras nivolumab/chimiothérapie et chimiothérapie seule de l'essai clinique, à l'écran, ce sont les graphiques de logarithme de risque cumulé : à gauche, la survie globale ; à droite, la survie sans progression. À partir de ces graphiques, le laboratoire considère que l'hypothèse de proportionnalité des risques est acceptable. En effet, selon l'industriel, elles ne se croisent pas et tendent à rester parallèles. Il valide son observation par un test de Grambsch-Therneau qui montre une valeur non significative et une droite horizontale incluse dans l'intervalle de confiance. Ainsi, conformément aux recommandations du NICE, il a mené des extrapolations dépendantes et il a retenu un modèle en un morceau pour l'extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression.

Sur l'hypothèse des risques proportionnels, nous vous proposons une réserve importante. En effet, l'inspection visuelle des courbes de logarithme de risques cumulés de survie sans progression des patients PDL CPS $\geq$ 5 crée une incertitude quant à l'acceptabilité de l'hypothèse des risques proportionnels. Les détails du test statistique mis en œuvre par le laboratoire sur les résidus de Schoenfeld standardisés ne sont pas disponibles pour conclure sur la vérification de cette hypothèse. De plus, le laboratoire n'a pas discuté la plausibilité clinique de cette hypothèse.

Au regard des critères AIC et BIC, le laboratoire retenu le modèle flexible spline 2-nœud hazard pour extrapoler les données de survie globale et de survie sans progression en raison d'une meilleure qualité d'ajustement via ces critères, d'un bon ajustement visuel des courbes générées par les extrapolations aux courbes de Kaplan Meier et de la cohérence des taux simulés au regard des données de validité.

Le laboratoire a mené des analyses de sensibilité. Pour la survie globale, on voit que le modèle standard avec la fonction gamma généralisé, augmente le RDCR de plus de 27 % et qu'une fonction logistique augmenterait le RDCR de plus de 62 %, ce qui introduit une incertitude. Toutefois, le laboratoire nous dit que ce modèle standard n'est pas recevable car les taux de survie globale à quatre et cinq ans ne sont pas plausibles au vu des données de la littérature et des données de validité externe.

Le recours au modèle de survie flexible, plus complexe que le modèle standard, bien que conforme d'un point de vue méthodologique puisqu'il produit en bon injustement, au regard des critères AIC et BIC, génère tout de même une incertitude.

La méta-analyse est en réseau pour documenter l'efficacité relative des deux comparateurs externes non inclus dans l'essai clinique. Les réseaux présentés dans le rapport de la méta-analyse ne correspondent pas aux réseaux présentés dans le rapport technique de l'industriel. En effet, les études incluses dans les réseaux du rapport de la méta-analyse souffraient d'une forte hétérogénéité et ne permettaient pas de tester l'hypothèse des risques proportionnels. Or, ils nous ont présenté des réseaux avec une vérification de l'hypothèse des risques proportionnels dans le rapport technique.

En ce qui concerne l'efficacité relative, les données présentées dans les études retenues dans les réseaux de la méta-analyse ne permettent pas de renseigner l'efficacité relative des traitements retenus comme comparateurs dans la population d'intérêt des patients PDL-1 CPS $\geq$ 5 dans la mesure où l'information n'est pas disponible dans ces études-là. Dans aucune étude incluse dans les réseaux de la méta-analyse, nous n'avons d'information concernant le score CPS.

Enfin, en ce qui concerne la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels dans les études incluses dans les réseaux, l'industriel n'a pas fourni la documentation nécessaire à l'évaluation de la robustesse de l'acceptation de l'hypothèse des risques proportionnels dans les études des réseaux de survie globale et de survie sans progression et la plausibilité clinique de l'application de HR constant ne peut pas être vérifiée en raison d'un manque de transparence et d'une information partielle concernant l'hypothèse des risques proportionnels dans les études.

Ainsi, nous proposons une réserve majeure sur le fait que la méta-analyse ne permet pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de manière robuste, afin de documenter l'efficacité du produit évalué.

En ce qui concerne l'intégration de l'effet de traitement, l'acceptabilité de l'hypothèse des risques proportionnels a conduit le laboratoire à mener des extrapolations dépendantes des courbes. Cela suppose l'application de HR constant pour intégrer l'effet traitement par rapport au

traitement comparateur. Toutefois, cela n'a pas été retrouvé dans le dossier fourni par l'industriel. On a seulement retrouvé une méthode paramétrique avec un ajustement sur l'effet de traitement, mais elle ne correspond pas à l'application d'un HR constant comme attendu lorsque l'on accepte l'hypothèse des risques proportionnels.

Ainsi, les effets de traitement ne sont pas intégrés de façon homogène et conforme. Nous vous proposons une réserve importante puisqu'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.

En ce qui concerne les événements intercurrents, nous vous proposons deux réserves mineures.

D'une part, l'absence d'analyse de l'incertitude liée au seuil de sélection des EI liés au traitement, testant notamment l'absence d'événements indésirables liés au traitement afin de quantifier l'impact du choix du laboratoire au niveau du seuil de récurrence sur les résultats et d'évaluer la représentativité de la tolérance des traitements étudiés.

D'autre part, la prise en compte des traitements ultérieurs sur la base des recommandations françaises et de la cohorte FREGAT est susceptible de limiter la portée de la conclusion s'il s'avère que les patients reçoivent un traitement par immunothérapie en deuxième ligne de traitement de pratiques courantes, puisqu'ils n'ont retenu que les traitements en lien avec les recommandations, donc que de la chimiothérapie pour les traitements ultérieurs.

Enfin, en ce qui concerne les données de validation, pour la validation interne, le laboratoire a effectué une comparaison des données simulées du modèle aux données de l'étude ChekMate-649. Les données de l'étude suggèrent que le choix de la fonction type spline 2-nœuds hazard est acceptable pour simuler la survie globale et la survie sans progression, malgré une incertitude.

En ce qui concerne la validité externe, nous vous proposons une réserve importante puisque l'information concernant l'expression PDL1 CPS $\geq$ 5 n'est pas disponible dans les études retenues pour la validation externe du modèle.

Un chef de projet, pour la CEESP.- Les données de qualité de vie ont été collectées chez les patients de l'essai pivot au moyen du questionnaire EQ-5D-3L. L'industriel a appliqué des décréments d'utilité pour les effets indésirables liés au traitement qu'il a puisé dans la littérature scientifique. Les scores d'utilité intégrés dans l'analyse de référence ont été obtenus en calculant la moyenne des scores d'utilité obtenus par la valorisation des données de qualité de vie, et ce dans chaque état de santé. Ce point de méthodologie a soulevé une réserve mineure.

En effet, le choix méthodologique suivi par l'industriel en analyse de référence, c'est-à-dire l'utilisation de scores obtenus par le calcul de la moyenne des scores observés, ne permet pas de prendre en compte le biais inhérent à la répétition des mesures chez les patients. 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. Ainsi, la mesure d'un patient à un temps donné sera influencée par sa mesure au temps précédent. Une approche basée sur les modèles mixtes aurait permis de tenir compte de ce type de biais.

L'industriel a mené des analyses en scénarios afin d'explorer l'incertitude relative au choix méthodologique lié aux utilités. Ainsi, il a opté, dans les analyses en scénarios, pour des scores d'utilité estimés à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes, qui a donné lieu à une augmentation du RDCR d'un peu moins de 5 %.

Le modèle linéaire à effet mixte réalisé en analyse de sensibilité a intégré une seule co-variable, qui était l'état de santé des patients prenant comme référence l'état survie sans progression.

Cependant, au regard de la faible variation du RDCR, qui était de + 4,7 % entre l'analyse de référence et le RDCR dans l'analyse de sensibilité, la gradation de la réserve a été limitée à mineure.

Concernant l'estimation des coûts, cette partie n'a pas soulevé de réserves méthodologiques et a été jugée conforme aux recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Nous abordons les résultats de l'analyse de l'efficience. Dans l'évaluation soumise par l'industriel, la stratégie thérapeutique basée sur le nivolumab plus chimiothérapie FOLFOX a été associée à un gain de 1,88 année de vie gagnée et à un gain de 1,42 QUALY pour un coût total de prise en charge estimé à environ 88 000 euros. Ceci donne lieu à un RDCR de 146 169 euros par année de vie gagnée et de 181 128 euros par QUALY. Il est important de noter que ces résultats sont invalidés en raison de la réserve majeure.

Les principales hypothèses sources d'incertitudes sont celles en rapport avec l'extrapolation des données, notamment celles concernant l'extrapolation de la survie globale et l'extrapolation de la survie sans progression, ainsi que celle de l'extrapolation de l'effet traitement. En effet, les variations de l'effet traitement donnent lieu à une variation de RDCR allant jusqu'à + 40 %.

Par ailleurs, l'analyse de sensibilité déterministe a montré que le paramètre ayant la plus grande influence sur l'évaluation de l'efficience est le HR de la survie globale du comparateur FOLFIRI qui donnait lieu à plus ou moins 40 % sur le RDCR. Il est important de noter l'impact quasi-linéaire de la baisse des prix sur le RDCR. Les baisses allant de 5 à 20 % du prix donnaient lieu à des baisses

de 4,63 à 18,52 % du RDCR. De façon globale, les analyses de sensibilité ont été clairement présentées et cette partie ne soulève pas de réserve.

Concernant les résultats de l'analyse de sensibilité, la courbe d'acceptabilité multi-options montre que la probabilité que 80 % pour le nivolumab en association avec une chimiothérapie d'être efficiente est atteint pour une disposition à payer de 350 000 euros par QUALY. Le RDCR obtenu dans le cadre des analyses de sensibilités probabilistes présente un écart de 0,5 % par rapport à celui de l'analyse de référence, ce qui dénote une faible incertitude paramétrique.

Ainsi, 96,5 % des 1 500 simulations réalisées étaient situées dans le cadran nord/nord-est. Ils présentaient un coût global plus élevé avec un gain en QUALY plus élevé pour l'association nivolumab plus chimiothérapie.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, l'objectif était d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction du traitement nivolumab plus chimiothérapie sur le marché. Les choix structurants étaient conformes aux attentes méthodologiques, à l'exception des options comparées. Ainsi, de façon similaire à l'analyse de l'efficience, la non-prise en compte du pembrolizumab comme comparateur vient limiter la portée de la présente analyse. Ceci nous a amenés à proposer une réserve méthodologique mineure sur ce point.

Concernant la modélisation de l'analyse d'impact budgétaire, les données de survie sans progression et de survie globale proviennent des extrapolations conduites dans le cadre de l'analyse de l'efficience, c'est-à-dire qu'elles ont été obtenues grâce à la comparaison indirecte reposant sur la méta-analyse qui elle-même était basée sur l'hypothèse des risques proportionnels. L'industriel s'appuie sur ces données afin de renseigner les coûts induits par le suivi en pré et post-progression au moment de la progression et au moment du décès. Ce choix méthodologique a fait l'objet d'une réserve majeure en analyse de l'efficience. Ainsi, d'après l'adoption de la CEESP, ceci implique que les résultats en lien avec ce choix méthodologique ne peuvent pas être considérés comme valides et ne sont donc pas interprétables. L'invalidation des résultats de la méthode de comparaison indirecte conduit au rejet des résultats de l'analyse d'impact budgétaire.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire montrent que l'introduction de nivolumab à la chimiothérapie donnerait lieu au traitement de [REDACTED] patients sur trois ans et que ce dernier, d'après les hypothèses de l'industriel, aurait [REDACTED] des parts de marché à la troisième année de l'horizon temporel. Par ailleurs, il aurait un impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de [REDACTED] d'euros, ce qui se traduirait par une augmentation de 193 % des dépenses de l'Assurance maladie.

Il est important de noter que le coût d'acquisition du nivolumab représente 98 % du coût total de la prise en charge des patients, ces résultats étant particulièrement sensibles au prix de nivolumab et ses parts de marché.

L'estimation de l'analyse d'impact budgétaire est invalidée pour cause de réserve majeure sur la modélisation.

Est-ce que nous pouvons passer à la proposition d'avis ?

M^{me} PARIS.- On commence par les rapporteurs.

M. VINAY.- C'est un dossier décevant, la part de l'industriel sur ce produit Opdivo, qui est un produit qu'on a vu plusieurs fois, qu'on a évolué avec Hassan il y a encore deux mois dans le cancer de l'œsophage en néoadjuvant. Beaucoup de déceptions. Une réserve majeure portant sur la méta-analyse en réseau qui invalide à la fois l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire. Derrière cela, encore d'autres points bloquants, trois réserves importantes et quatre réserves mineures en plus sur l'efficience. On se retrouve sur un dossier sur lequel on n'a pas beaucoup d'éléments à donner au CEPS.

Je reste sur le regret de ne pas avoir pris en compte le pembrolizumab comme comparateur pertinent. Même si techniquement, cela n'amène qu'une réserve mineure, intellectuellement, on sait que Opdivo et Keytruda sont concurrents et se positionnent quasiment sur la même indication. On avait pu le voir. Il n'y a que quelques différences sur l'indication, à savoir le score CPS et le type histologique. En interrogeant l'industriel, il nous a lui-même donné des chiffres entre 12 et 25 % de la population pour être superposable, de patients dans le champ d'application des deux traitements. Ce n'était pas une proportion négligeable. On aurait aimé avoir des éléments de résultats au moins sur cette petite sous-population superposable. C'est très dommage.

Beaucoup de déceptions et de regrets sur ce dossier.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Hassan.

M. SERRIER.- Merci aux chefs de projet pour les échanges et le travail sur ce dossier.

Je rejoins l'avis de Nicolas. L'étude est basée sur un essai qui a des données matures. C'est un dossier dans lequel on retrouve beaucoup d'analyses de sensibilité. Quand on se plonge dedans, on a beaucoup d'espoir sur la qualité du dossier. Malheureusement, c'est un dossier entaché de plusieurs problèmes méthodologiques importants, ce qu'on a vu ici, l'extrapolation des courbes de survie et la méta-analyse en réseau. Ce qui est frustrant, c'est que sur certains points, on a une documentation très détaillée et très argumentée avec les analyses de sensibilité, etc. Sur des

points très sensibles, comme cela a été dit sur l'hypothèse des risques proportionnels par exemple, il va nous manquer le détail des tests et des arguments sur la positivité clinique, alors que c'est justement un point très discutable. On peut avoir des regrets là-dessus. La méta-analyse ne nous permet malheureusement pas de prendre en compte les comparateurs hors essais de manière solide. Dès lors que l'on ne peut pas se baser là-dessus, cela invalide l'analyse.

Juste revenir sur un point en particulier. La méthode d'estimation des scores d'utilité est discutable puisqu'elle n'est pas basée sur un modèle à effet mixte, cela a été dit. C'est une méthode qui n'est pas acceptable, qui ne fait l'objet que d'une réserve mineure parce qu'une analyse en scénario montre que l'impact sur les résultats est faible, mais je trouve important de mettre en garde sur la rigueur à apporter dans le cadre de ces analyses de scénarios parce qu'on peut diminuer une réserve si on montre que l'impact est faible, mais il faut que la méthodologie soit solide. On avait discuté sur le modèle à effet mixte et sur l'intégration de certaines variables d'ajustement qui étaient présentes ou pas. Pour cette fois-ci, cela passe, mais je vous mets en garde sur le fait qu'un point méthodologique discutable peut ne pas faire l'objet d'une réserve importante dès lors qu'on montre qu'il y a un impact faible. Mais attention, la rigueur méthodologique doit être la même dans l'analyse de sensibilité que dans l'analyse de référence.

Je partage aussi l'avis de Nicolas sur le fait que c'est dommage, l'absence du pembrolizumab. Cela aurait de toute façon limité les résultats.

Pour conclure, je suis en accord avec cet avis et les réserves émises. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup à tous les deux. Il me vient une question qui n'était pas venue à écouter les derniers mots de Hassan. Si l'analyse pour l'utilité, un modèle à effet mixte a été utilisé en scénario, est-ce qu'elle a été à la demande de la HAS ? Si c'est possible, pourquoi elle n'a pas été utilisée dans l'analyse de référence ?

Un chef de projet, pour la CEESP.- Non, elle n'a pas été réalisée à la demande de la HAS. Personnellement, je ne voudrais pas vous répondre pourquoi ils n'ont pas opté sur les scores d'utilité obtenus grâce à un modèle à effet mixte dans l'analyse des références.

M^{me} PARIS.- Il y avait probablement un inconvénient à réaliser l'analyse de référence que je n'ai plus en tête. Peu importe. De toute façon, le fait est qu'il n'a pas été utilisé.

Avez-vous des questions ou des commentaires sur cet avis ? Pas dans la salle, pas de commentaire à distance non plus.

Je rappelle deux choses que j'aurais dû rappeler. Le chef de projet a rappelé que nous avons déjà étudié ce dossier en groupe de travail, donc un certain nombre de points ont été discutés.

J'ai oublié de dire qu'il n'y avait aucun lien d'intérêt parmi les membres de la CEESP présents pour l'évaluation de ce dossier.

S'il n'y a pas de questions complémentaires. Je propose qu'on regarde la proposition d'avis, la conclusion au moins, à moins que vous n'ayez des choses à nous signaler par rapport au texte qui a été envoyé.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que l'efficacité du nivolumab plus 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 essais cliniques 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 plus chimiothérapie 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 plus chimiothérapies comme comparateur, alors que celui-ci peut être envisagé dans 12 à 25 % de la population selon l'industriel.

En termes de données complémentaires, considérant les sources d'incertitudes 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 plus chimiothérapie et la qualité de vie à plus long terme.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je crois que ces conclusions sont en complet accord avec ce qu'on en a discuté juste avant.

Pas de commentaire. Je propose qu'on vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

La CEESP émet un avis favorable à l'unanimité des 18 votants.