



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

OPDIVO (nivolumab)

En association à une chimiothérapie en 1ère ligne, chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 $\geq 1\%$.

Validé par la CEESP le 8 novembre 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	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
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	22
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	24
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	30
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	32
4.1. Choix structurants	32
4.1.1. Comparateurs	32
4.2. Modélisation	35
4.2.1. Population simulée	35
4.2.2. Estimation des courbes de survies	36
4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	45
4.3. Mesure et valorisation des états de santé	49
4.4. Mesure et valorisation des coûts	51
4.5. Validation du modèle	55
4.6. Analyse de sensibilité	57
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	60
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	60
5.2. Méthode et hypothèses	60
5.3. Mesure et valorisation des coûts	61
5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	62
5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	62
5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	63
Table des illustrations et des tableaux	74
Abréviations et acronymes	80

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 – novembre 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 l'utilisation de nivolumab en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 01/04/22 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible de cette extension d'indication à 1 002 nouveaux patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2 481,18 € TTC par flacon de 24 ml (J.O. n°0101 du 30/04/2019).

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 dans la prise en charge thérapeutique) ;
- un RDCR de 134 706 €/QALY *versus* un comparateur composite « mixte de chimiothérapies » au prix 2 481,18 € TTC par flacon de 24 ml de nivolumab retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] € sur 3 ans au prix de 2 481,18 € TTC par flacon de 24 ml retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de OPDIVO (nivolumab) est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation. Le chiffre d'affaires prévisionnel toutes indications confondues est estimé entre [REDACTED] € en 2^e année pleine de commercialisation.

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

Des études de phase III sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication.

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

Aucune contribution d'association de patients ou d'utilisateurs n'a été reçue.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'analyse de l'efficience porte sur la population des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- L'intégration non adaptée de la durée de traitement (i.e. sous forme de risques relatifs égaux à 1) dans l'analyse de sensibilité probabiliste alors que les statistiques descriptives permettant d'associer des distributions statistiques étaient disponibles dans l'essai CM-648.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de 2 481,18 € TTC par flacon de 24 ml, sur un horizon temporel de 7 ans et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience de nivolumab + 5-FU-cisplatine versus un comparateur composite « mixte de chimiothérapies » composé du 5-FU-cisplatine et du FOLFOX a abouti à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés de 48 819 €. Environ 66% du coût total de la stratégie avec nivolumab + 5-FU-cisplatine (63 587 €) est porté par le coût d'acquisition de nivolumab (41 957 €) ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,57 années de vie gagnées (AVG) et de 0,36 années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- un RDCR de nivolumab + 5-FU-cisplatine *versus* le « mixte de chimiothérapies » de 85 943 €/AVG et de 134 706 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses en scénario révèlent que :

- un horizon temporel de 3 ans induit une variation du RDCR de +36,61 % ;
- la modélisation de la durée de traitement de nivolumab jusqu'à la progression de la maladie, fait augmenter le RDCR de 15,04%. Ce scénario simule une augmentation des coûts de traitement sans modélisation du bénéfice clinique supplémentaire associé ;
- lorsque le prix revendiqué de nivolumab baisse de 5% à 20%, le RDCR baisse de 4,21 % à 16,84% respectivement (129 035 €/QALY et 112 023 €/QALY) ;
- les analyses associées aux différentes hypothèses portant sur la variation de l'effet traitement le long de l'horizon temporel induisent des augmentations du RDCR inférieures à 5%.

La disposition à payer pour laquelle la probabilité que nivolumab + 5-FU-cisplatine devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80% est de 195 000 €/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du nivolumab + chimiothérapie est acceptable.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué 2 481,18 € TTC par flacon de 24 ml, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction nivolumab + chimiothérapie en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ s'élève à [REDACTED] € sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par nivolumab + chimiothérapie (soit environ [REDACTED] % de la population totale).

Le coût total de la prise en charge de ces patients par l'assurance maladie est estimé à [REDACTED] millions d'euros dans le scénario sans nivolumab + chimiothérapie *versus* [REDACTED] € dans le scénario avec nivolumab + chimiothérapie. Ceci implique une augmentation de 273% du budget de l'Assurance Maladie dans cette indication.

Le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de nivolumab + chimiothérapie. Il s'élève à [REDACTED] € sur 3 ans (soit 84 % de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

Toutes choses égales par ailleurs :

- lorsque le prix revendiqué d'un flacon de nivolumab + chimiothérapie baisse de 10 % et de 20%, l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève respectivement à [REDACTED] € (-7,9%) et à [REDACTED] € (-16,3%) ;
- lorsque les parts de marché de nivolumab + chimiothérapie sont estimées à [REDACTED] en années 2 et 3, l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève à [REDACTED] € (+13%).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué de 2 481,18 € TTC, nivolumab + 5-FU-cisplatine est associé à un RDCR de 134 706 €/QALY versus un comparateur composite « mixte de chimiothérapies » sur un horizon temporel de 7 ans ;
- Pembrolizumab dispose depuis juin 2021 d'une AMM dans une indication en partie superposable à celle de nivolumab à savoir « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif uniquement de type I, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 » sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE 590 (incluant environ 70% des patients avec un cancer épidermoïde) ;

En conséquence, le pembrolizumab est un comparateur cliniquement pertinent pour la sous-population de patients atteints d'un CEO localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS ≥ 10 . Néanmoins, son exclusion dans l'analyse d'efficience est justifiée en raison du développement concomitant des deux immunothérapies, des différences relatives aux AMM respectives et des nombreux biais associés à la comparaison indirecte. En l'absence de données comparatives robustes, l'efficience de nivolumab par rapport au pembrolizumab n'est pas démontrée dans la population atteinte d'un CEO localement avancés non résécables ou métastatiques, avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS ≥ 10 ;

- La CEESP souligne que la quantification du chevauchement des populations des deux indications est incertaine à ce jour. Le TPS et le CPS sont deux biomarqueurs testés en routine et il ne semble pas exister de critère clinique complémentaire pour choisir l'un ou l'autre traitement

chez un patient qui exprimerait à la fois PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS ≥ 10 . Dans l'essai CM-648 environ 61% des patients TPS $\geq 1\%$ sont concomitamment CPS ≥ 10 ;

- Le coût d'acquisition de nivolumab s'élève à [REDACTED] € sur 7 ans et représente 66% du coût total de la stratégie nivolumab + 5-FU-cisplatine.
- L'introduction de nivolumab se traduit par une augmentation de 273% du budget de l'assurance maladie dans cette indication sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par nivolumab (soit environ [REDACTED] de la population rejointe totale) ;
- De façon encore plus prononcée que l'analyse de l'efficacité, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de nivolumab + chimiothérapie. Il s'élève à [REDACTED] € (soit 84% de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

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 comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter la durée de traitement et la qualité de vie.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Méthode d'estimation des courbes de survie globale			
L'application de la courbe de KM de la SG jusqu'à 9 mois, puis d'une distribution ajustée sur les données à partir de ce point, qui repose sur avis d'experts est contestable car moins de la moitié des patients sont encore en vie dans le bras « mixte de chimiothérapies » à 9 mois. Le rejet du point à 6 mois, pour lequel plus de patients sont encore en vie, aurait dû être plus étayé ou à minima exploré en analyse de sensibilité.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Le déclin dans le temps du taux de collecte du questionnaire EQ5D en particulier dans l'état SPP et l'absence de prise en compte de méthode d'imputation des données manquantes n'ont pas été suffisamment discutés.	-		
Documentation insuffisante de la méthode utilisée pour estimer les scores d'utilité : 1) manque de description des modèles identifiés ; 2) choix du modèle fondé uniquement sur les critères d'ajustements AIC et BIC, sans présentation des résultats de la régression.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
L'intégration non adaptée de la durée de traitement (i.e. sous forme de risques relatifs égaux à 1) dans l'analyse de sensibilité probabiliste alors que les statistiques descriptives permettant d'associer des distributions statistiques étaient disponibles dans l'essai CM-648.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Parts de marché			
Des analyses de sensibilité en scénario associées à des rythmes de diffusion différents (moins importants) de part de marché de nivolumab + chimiothérapie auraient pu être explorées.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Manque de documentation sur les modalités de réalisation du test en pratique courante. Le calcul relatif à l'intégration du coût de test PD-L1 pour les patients incidents à l'initiation du traitement dans le modèle Excel d'impact budgétaire n'est pas clair.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Nivolumab, 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. La dose recommandée est de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines associé à la chimiothérapie toutes les 4 semaines.
Laboratoire	BMS.
Domaine thérapeutique	Oncologie.
Motif de l'examen	Extension.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics.
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 01/04/22. Libellé de l'indication AMM : nivolumab en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Modérée - ASMR III versus chimiothérapie seule à base de fluoropyrimidine et de sels de platine
Statut particulier	NA
Accès dérogatoire	NA
Prix publié au J.O. (si extension ou renouvellement)	2 481,18 € (TTC) par flacon de 24 ml.
Population cible	Population cible : 1 002 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 41 957 € TTC selon la durée de traitement médiane modélisée (5,95 mois).
Montant remboursable	CA : environ [REDACTED] d'euros en 2 ^e année pleine de commercialisation dans l'indication évaluée ; entre [REDACTED] millions d'euros en 2 ^e année pleine de commercialisation toutes indications confondues.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	– Belgique : commercialisé (prix en cours de négociation). – Allemagne : commercialisé (1 012,56 € pour un flacon de 10 ml). – Espagne : non commercialisé. – Italie : non commercialisé. – Pays-Bas : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif d'Opdivo est le nivolumab. Nivolumab est une immunothérapie spécifique, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. En se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T activés, le nivolumab bloque la liaison avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de rétablir la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T.
Pathologie concernée	Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.
Prise en charge thérapeutique	La stratégie thérapeutique actuelle, en première ligne, chez les patients atteints d'un CEO, avancé non résécable (en cas de contre-indication à la radiothérapie), récurrent ou au stade métastatique, repose sur un traitement systémique seul (chimiothérapie palliative). Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association sont le cisplatine et le 5-fluorouracile. D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement. Chez les patients atteints d'un CEO, localement avancé non résécable, récurrent ou métastatique, les recommandations du NCCN de février 2022 préconisent en première ligne de traitement le pembrolizumab (seulement pour les patients dont les tumeurs expriment CPS ≥ 10).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Nivolumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est attendu comme un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

Aucune information relative aux essais cliniques en cours et susceptibles d'obtenir prochainement un remboursement n'a été communiquée par l'industriel.

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		
Établir la frontière d'efficience pour les traitements des patients adultes atteints d'un COE avancé non résécable, récurrent ou métastatique, dont les tumeurs expriment le PD-L1 $\geq 1\%$, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	L'objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + coût-efficacité (ACE).	Conforme.	Aucune
Perspective : système de santé.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 7 ans. <i>Analyse de sensibilité</i> : 3 ans (RDCR +36,61%), 5 ans (RDCR + 5,92%), et 10 ans (-3,13%)	L'horizon temporel fixé est acceptable compte tenu de : — l'âge moyen des patients dans l'essai CM-648 d'environ 64 ans ; — du pronostic défavorable du CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont la survie est inférieure à 40% et 20% respectivement à 1 an et 2 ans en France selon l'étude FREGAT. La cohorte FREGAT est présentée dans le complément C Tableau 5. Après 7 ans de simulation, moins de 2% des patients sont encore en vie dans le bras traité par nivolumab + chimiothérapie, et 0,6% dans le bras traité par le « mixte de chimiothérapies ».	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -4,97%), 4,5% (RDCR +2,35%)	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, dont les tumeurs expriment le PD-L1 $\geq 1\%$. Sous-population d'analyse : aucune.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle un remboursement avec une ASMR modérée est revendiquée.	Aucune
Options comparées Le choix des comparateurs repose sur :	— La méthode de sélection des comparateurs est acceptable. Les protocoles de chimiothérapie 5-FU+cisplatine et FOLFOX représentent 77% des traitements reçus en 1 ^{ère} ligne dans la cohorte FREGAT. Les autres	Aucune

- les recommandations françaises, européennes et internationales ;
- l'observation de la pratique clinique française dans la population de l'indication de la cohorte FREGAT (Tableau 6) ;
- la discussion de la faisabilité d'une comparaison indirecte robuste versus le pembrolizumab.

Intervention évaluée : nivolumab en association à une chimiothérapie ;

Compareurs : « mixte de chimiothérapies » regroupant les protocoles 5-FU-cisplatine et le FOLFOX dont la fréquence d'utilisation est issue de la cohorte FREGAT ;

Régimes	Distribution dans FREGAT
FOLFOX	85%
5-FU+ sel de platine	15%

- Les pourcentages ont été repondérés pour atteindre un total de 100%

Compareur exclu : pembrolizumab qui dispose d'une AMM depuis juin 2021, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans une indication partiellement superposable à celle de nivolumab : « traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 » (étude KN-590).

En raison de limites méthodologiques liées à la réalisation d'une comparaison indirecte robuste de nivolumab + chimiothérapie vs. pembrolizumab + chimiothérapie en analyse de référence dans toute la population soumise au remboursement, une analyse exploratoire, sans présentation du RDCR, a été fournie à titre informatif pour le sous-groupe de patients atteints de CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS ≥ 10 .

Analyses de sensibilité : simulation de l'ensemble des patients traités par 5-FU+cisplatine dans le bras compareur (RDCR +0,22%) ; simulation de l'ensemble des patients traités par FOLFOX dans le bras compareur (RDCR -0,04%) ; simulation de l'ensemble des patients traités par FOLFOX dans le bras nivolumab (RDCR -0,37%)

alternatives étant peu utilisées (<5% pour chaque alternative) et financées majoritairement au sein du Groupe Homogène de Séjour (GHS), l'impact de leur exclusion sur le résultat est attendu marginal.

- L'industriel considère la comparaison du nivolumab + chimiothérapie versus le « mixte de chimiothérapies » (5-FU+cisplatine et FOLFOX). En réalité, la comparaison porte sur nivolumab + 5-FU + cisplatine dont les données sont issues de l'essai CM-648 versus le « mixte de chimiothérapies ». Les données de tolérance et de coûts de ce dernier sont pondérées par la fréquence d'utilisation de chacune des chimiothérapies dans la cohorte FREGAT. Une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre le 5-FU+cisplatine et le FOLFOX a été considérée. Ce raisonnement semble acceptable.
- L'exclusion du pembrolizumab comme compareur dans l'analyse de référence est justifiée et acceptable en raison du développement concomitant des deux immunothérapies. Son inclusion, faisable uniquement dans le sous-groupe de patients atteints de CEO avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS ≥ 10 , induit plusieurs biais générant une forte incertitude et limitant l'interprétation des résultats (détails dans le complément C). En effet :
 - *Populations d'AMM différentes* : dans l'étude KN-590, 27% des patients ne faisaient pas partie de l'AMM de nivolumab à savoir les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne (AJG) ;
 - *Biomarqueurs différents et disponibilités des données uniquement dans le sous-groupe PD-L1 CPS ≥ 10* : l'essai KN-590 (évaluant le pembrolizumab) a été conçu avec le biomarqueur PD-L1 basé sur le CPS ≥ 10 alors que dans l'essai CM-648 (évaluant nivolumab), il était basé sur le TPS $\geq 1\%$. Aucune donnée sur les patients traités par pembrolizumab et présentant un TPS $\geq 1\%$ n'est publiée, rendant la réalisation d'une comparaison indirecte avec pembrolizumab difficile dans l'indication de nivolumab soumise au remboursement.
 - *Autres différences entre les études CM-648 et KN-590* : critère d'évaluation différent pour la survie sans progression (SSP) ; données de SSP rapportées uniquement dans la population totale de l'essai KN-590 incluant des AJG ; chimiothérapie

adjuvante autorisée dans CM-648 contrairement à KN-590 ; et durées de cycles différentes entre les essais.

Les populations des indications de nivolumab et de pembrolizumab se chevauchent au niveau de la sous population regroupant les patients atteints d'un CEO avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS ≥ 10 . La quantification de cette sous population est incertaine. Dans l'essai CM-648, environ 61% des patients TPS $\geq 1\%$ sont concomitamment CPS ≥ 10 . Cette information n'était pas disponible pour l'essai KN-590.

Modélisation

Population simulée : la population de l'essai CM-648 de phase III comparant nivolumab + 5-FU-cisplatine versus 5-FU-cisplatine chez les patients atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, dont les tumeurs expriment le PD-L1 $\geq 1\%$.

- Les caractéristiques démographiques intégrées dans le modèle sont les suivantes :
 - Age médian : 64 ans ;
 - Pourcentage d'hommes : 79,1%.

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée à la cohorte française FREGAT totale (n=225) et à la cohorte FREGAT répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai CM-648 (n=144).

	CM-648 (n=315)	FREGAT (n=225)	FREGAT sur population comparable (n=144)
Age moyen (année)	63	62	63
Homme (%)	81,2	77,2	75,7
Score ECOG (%)			
0	44,8	53,6	59,4
1	54,9	33,9	40,6
>1	0	8,5	-
Statut de la maladie (%)			
De novo métastatiques ou non résécables	70		
Récurrent	24	65,4 34	NR NR

NR : non renseigné

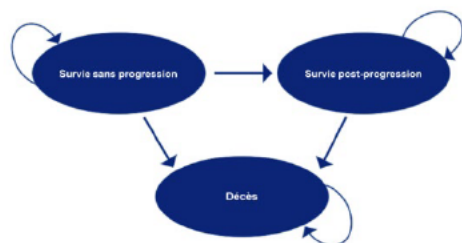
Les détails sont présentés dans le Tableau 8 du complément C.

L'analyse de la représentativité de la population simulée à la cohorte française FREGAT semble acceptable malgré l'absence d'information sur le statut PD-L1 dans FREGAT. Par ailleurs deux remarques peuvent être soulevées :

- Dans l'essai CM-648, les patients inclus étaient dans un meilleur état de santé (0,1% de score ECOG ≥ 2 dans l'essai vs 9% dans FREGAT). Cette différence s'explique par les critères d'inclusion, communément utilisés dans les essais en oncologie, incluant les patients de score ECOG 0 et 1. L'impact attendu est non quantifiable. Toutefois selon les cliniciens, la place du nivolumab dans la stratégie thérapeutique serait privilégiée chez les patients en bon état général.
- La sur-représentation de la population asiatique dans l'essai CM-648 (>70%) pose moins de problème avec ce type histologique épidermoïde qu'avec les adénocarcinomes gastriques car il y a moins de différence épidémiologique entre les deux populations. Les analyses en sous-groupes ne montrent, par ailleurs, pas de différence d'effet statistiquement significative selon la région géographique des patients dans l'essai CM-648.

Aucune

Modèle : Modèle de survie partitionnée



États du modèle : 3 états de santé

- Survie sans progression (SSP) ;
- Survie post-progression (SPP) ;
- Décès (état absorbant).

Événements intercurrents

Effets indésirables (EI) :

- EI toutes causes de grades 1 à 4, survenus au cours de l'essai CM-648. Pour le FOLFOX les données sont issues de la littérature (Li et al. 2017).
- Les EI de grades 1-2 impactent uniquement les coûts tandis que les EI de grades 3-4 impactent les coûts et engendrent des décrets d'utilité, modélisés en une fois au 1^{er} cycle du modèle.

Arrêts de traitement :

- Données de Kaplan-Meier (KM) de la durée de traitement (TTD) issues de l'essai CM-648. Il est considéré une durée de traitement identique pour les patients traités par FOLFOX et ceux traités par le 5-FU+cisplatine.

	Durée de traitement (médiane)
Nivolumab + 5-FU- cisplatine	5,95 mois
5-FU-cisplatine	2,96 mois

Traitement post-progression :

- Traitements ultérieurs observés dans l'essai CM-648 ;
- Modélisation en termes de coûts uniquement en une fois au 1^{er} cycle dans l'état post-progression : appliqués respectivement à 46,4% et 55,9% des patients dans les bras nivolumab + chimiothérapie et le « mixte de chimiothérapies ».

- Le modèle de survie partitionnée retenu est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie, l'indication étudiée et la disponibilité des données de survie considérées « matures ». Les états du modèle sont clairement décrits.

Aucune

- La prise en compte des EI et des durées de traitement est acceptable. L'inclusion de tous les grades des EI y compris 1-2 est appréciée.

Aucune

- La prise en compte des lignes ultérieures issues de l'essai CM-648 est conforme puisqu'elle permet une modélisation cohérente entre les données d'efficacité et de coûts. Toutefois la transposabilité de cette source à la pratique courante peut être discutée sur 2 aspects (Tableau 17) :

- Dans l'essai CM-648, 14% des patients ayant progressé dans le bras 5-FU-cisplatine ont reçu du nivolumab ou du pembrolizumab, or ces molécules ne sont pas remboursées en 2^{ème} ligne du CEO en France. Ceci surestime probablement la SG du bras « mixte de chimiothérapies », tout en augmentant les coûts des traitements ultérieurs.
- Et 4% des patients ayant progressé sous nivolumab + chimiothérapie poursuivent le traitement par nivolumab. Ceci n'a pas été discuté par l'industriel.

Toutefois, ce choix n'impacte pas fortement la variabilité du RDCR, comme l'illustre l'analyse de sensibilité en scénario testant la distribution des lignes ultérieures issues de FREGAT (+3%).

Analyses de sensibilité : prise en compte des EI de grades 3-4 liés au traitement chez nivolumab + chimiothérapie exclusivement (RDCR -3,06%) ; prise en compte des EI de grade 3-4 liés au traitement dans les 2 bras (RDCR -2,68%) ; durée de traitement égale à la SSP modélisée selon la distribution gamma (RDCR +15,04%).

Gestion de la dimension temporelle

- Durée de simulation : 7 ans.
- Cycles : une semaine, avec correction de demi-cycle.
- Hypothèses d'extrapolation :
 - Extrapolation des courbes de survie (SSP et SG) observées dans l'essai CM-648 via des distributions paramétriques ;
 - Effet traitement : hypothèse du maintien de l'effet traitement émise sur les données de SG et SSP sur tout l'horizon temporel ;
 - Score d'utilité stable dans le temps ;

Analyses de sensibilité : diminution constante de l'effet traitement à partir de 24 mois ou à partir de 36 mois (RDCR+1,74% ; RDCR+0,51%) ; aucun effet traitement modélisé à partir de 37 mois (RDCR +3,02%)

- Une durée de simulation de 7 ans correspond à l'horizon temporel retenu. Ce choix permet de réduire l'incertitude sur les résultats du modèle par rapport à l'horizon temporel de 10 ans initialement considéré par l'industriel avant l'échange technique.
 - Les étapes d'extrapolation des données de SSP et SG et les analyses de sensibilité en scénario relatives au choix de l'analyse de référence sont présentées.
 - L'industriel a fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement le long de l'horizon temporel mais propose également trois analyses de sensibilité en scénario pour tester l'incertitude associée :
 - augmentation constante du risque relatif de décès à partir de l'arrêt du traitement (24 mois) ou à partir de la fin de suivi (36 mois) de sorte que le risque dans le bras nivolumab rejoigne celui du bras chimiothérapie à 7 ans ;
 - aucun effet traitement à partir de la fin de la période d'observation (36 mois) de sorte que le risque dans le bras nivolumab soit égal à celui du bras chimiothérapie dès 37 mois ;
- L'impact de ces analyses sur la variabilité RDCR est faible et ne dépasse pas 3%.

Aucune

Méthodes d'estimation des courbes de survie

- Sources de données : courbes de KM issues de l'essai de phase III multicentrique en ouvert CM-648 ayant inclus 645 patients et comparant nivolumab+5-FU-cisplatine versus 5-FU-cisplatine. Les données utilisées dans le modèle reposent uniquement sur la population de l'étude CM-648 ayant un TPS $\geq 1\%$ (n=315, soit 49% de la population totale de l'essai CM-648).
- La SG et la SSP sont des co-critères principaux :
 $HR_{SSP} = 0,65$, IC98,5% [0,46 ; 0,892] ; $p=0,0023$
 $HR_{SG} = 0,54$ (IC95% [0,37 ; 0,80] ; $p<0,0001$)
- Selon les données de la cohorte FREGAT et de la littérature (Cunningham et al. 2008 ; Conroy et al. 2014 ; Sumpter et al. 2015 ; ESMO 2022), les chimiothérapies les plus utilisées (5FU + cisplatine et FOLFOX) incluses au sein d'un comparateur composite « mixte de chimiothérapies » ont été supposées homogènes en

Sources de données pour estimer les fonctions de survie (SSP et SG) :

- La source de donnée mobilisée est acceptable.
- Sur la base des éléments présentés, l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre le 5-FU + sel de platine et le FOLFOX est acceptable.

Méthode d'extrapolation des courbes de survie

- La méthode d'extrapolation de la SSP est acceptable.
- Pour l'extrapolation de la SG, les distributions paramétriques ont été ajustées aux données après le point de temps considéré, soit 9 mois en s'appuyant principalement sur la base d'avis d'experts. Considérant le fait qu'après 9 mois, un nombre réduit de patients sont encore à risque, respectivement 105 pour nivolumab + chimiothérapie et moins de la moitié de l'effectif total pour le bras « mixte de chimiothérapies » (n=73/157 = 47%), le choix du point à 6 mois, pour lequel respectivement 129 et

termes d'efficacité. Ceci a permis de modéliser leur efficacité à partir du bras comparateur de l'étude CM-648 soit le 5-FU-cisplatine.

Méthode d'estimation

- Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les stratégies thérapeutiques pour les données de SSP et de SG ;
- Réalisation de test de Chow pour identifier les éventuels points de ruptures ;
- Évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes de KM par l'intermédiaire des critères d'information d'Akaike (AIC) et d'information bayésien (BIC) ;
- L'inspection visuelle de l'ajustement aux données de l'essai ;
- L'évaluation de la plausibilité clinique et la validation de l'extrapolation au regard de données externes et dires d'experts.

Résumé de l'intégration des données cliniques dans le modèle

	SSP	SG
Hypothèse des risques proportionnels	Non vérifiée Modèle indépendant	Non vérifiée Modèle indépendant
Méthode d'ajustement des données	Distribution ajustée sur l'ensemble des données et appliquée dès t0	Modélisation en morceaux : courbe de KM jusqu'à 9 mois puis application d'une distribution ajustée sur les données après ce point
Distribution paramétrique dans les 2 bras	Gamma	Weibull

Analyses de sensibilité : modélisation de la SSP selon la distribution la mieux ajustée, log-normale pour les 2 bras (RDCR -1,00%), modélisation par morceaux : courbe de KM de la SSP jusqu'à 6 mois + distribution log-logistique pour les 2 bras (RDCR -0,89%) ; modélisation de la SG selon la distribution la mieux ajustée (gamma généralisée pour nivolumab et log-logistique pour chimiothérapie) (RDCR +1,27%) ; modélisation par morceaux : courbe de KM de la SG jusqu'à 9 mois puis distribution gompertz pour nivolumab et exponentielle pour la chimiothérapie (RDCR +2,04%)

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Effets indésirables

- Seuil d'incidence $\geq 5\%$ pour les EI de grades 3-4.

107 patients sont encore en vie, aurait été plus adapté. A minima son rejet aurait dû être statistiquement et cliniquement étayé. Les effectifs des patients à risque au cours du temps pour la SG sont présentés dans le Complément C (Tableau 13).

- Même si l'industriel a présenté 2 analyses de sensibilité en scénario montrant un effet marginal sur la variabilité du RDCR, aucune analyse de sensibilité en scénario considérant la courbe de KM jusqu'à 6 mois (plutôt qu'à 9 mois) puis l'application d'une distribution paramétrique ajustée sur les données à partir de ce point n'a été présentée.

Mineure

Aucune

- Au total, 47 types d'EI sont pris en compte et représentent respectivement 69% et 70% des EI survenus dans les bras nivolumab + chimiothérapie et « mixte de chimiothérapies ».

- Seuil d'incidence $\geq 10\%$ pour les EI de grades 1-2.

La récurrence des EI a été prise en compte pour les patients traités par nivolumab + 5-FU-cisplatine et 5-FU-cisplatine seule. Pour le FOLFOX, en l'absence de données disponibles sur la récurrence dans la publication de Li et al. (2017), les fréquences de survenue ont été utilisées comme proxy.

La liste des EI et leurs fréquences sont présentées dans le complément C Tableau 16).

Durée de traitement

- Les arrêts de traitements sont modélisés via les durées de traitement observées dans l'essai CM-648 (i.e. courbe de KM), en considérant une règle d'arrêt de 2 ans pour le nivolumab telle que rapportée dans son RCP.

Traitements post-progression

- Répartition observée dans l'essai CM-648 ;
- Coûts valorisés selon la durée moyenne des traitements observée dans l'essai CM-648 de 3,4 mois.

Analyses de sensibilité : non prise en compte de la règle d'arrêt de traitement pour le nivolumab (RDCR + 0,3%) ; distribution des traitements ultérieurs à partir des données de FREGAT (RDCR + 3,06%), non prise en compte des traitements ultérieurs (RDCR +3,07%)

- L'absence de prise en compte des récurrences des EI liées au FOLFOX est acceptable dans la mesure où ce choix est conservateur : il tend à sous-estimer le nombre d'EI pour les patients traités par le « mixte de chimiothérapies » versus ceux traités par nivolumab + chimiothérapie.
- Les estimations de la durée de traitement selon la TTD (analyse de référence) et selon le temps jusqu'à progression (analyse de sensibilité en scénario) sont adaptées et documentées. Toutefois, une incertitude persiste sur les différences de rythme d'administration entre le 5-FU- cisplatine et le FOLFOX et l'impact d'utiliser une durée de traitement équivalente entre les 2 protocoles sur la base des données observées dans CM-648. Ce point aurait pu être plus discuté, en particulier à partir des données de FREGAT, et le cas échéant testé dans une analyse de sensibilité en scénario. L'impact est toutefois attendu marginal compte tenu des faibles coûts associés aux chimiothérapies.

Validation

Validation technique : vérification des données d'entrée, test de la fonctionnalité du modèle avec des valeurs extrêmes, et analyse de la cohérence des analyses de sensibilité.

Validation interne : comparaison des résultats du modèle en matière de SSP et de SG à ceux observés dans l'essai CM-648.

Validation externe : comparaison de la SG et la SSP modélisées pour le bras « mixte de chimiothérapies » aux données observées dans la cohorte FREGAT ou d'autres essais dans des indications semblables à nivolumab. Ces études ainsi que leurs résultats sont présentées dans le Complément C (Tableau 33 et Tableau 34).

L'industriel souligne que les résultats issus du registre FREGAT en termes de SSP sont supérieurs à ceux simulés pour le bras « mixte de chimiothérapies » dans le modèle. Il justifie cet écart à partir de 2 arguments :

Des explications complémentaires sur la description de la validation externe du modèle ont été fournies lors de l'échange technique.

Peu d'études étaient comparables à celles de CM-648 : les patients étaient principalement tous au stade métastatique, et il n'y avait pas toujours d'information sur le score ECOG à l'inclusion. Les informations sur le score PDL-1 n'étaient également pas disponibles.

- Pour la SG, les quelques études disposant de données à 2 ans semblent valider les résultats d'extrapolation du bras « mixte de chimiothérapies » issues du modèle. La SG modélisée est incluse dans l'intervalle de confiance à 95% de la SG observée dans l'étude FREGAT.
- Pour la SPP, malgré les éléments fournis pour expliquer les écarts avec l'étude FREGAT, il réside une incertitude quant à la transposabilité des données cliniques extrapolées à moyen terme, dans la mesure où ces

Aucune

- Fréquence des visites plus resserrée dans un essai clinique par rapport à une cohorte amenant à surestimer la SSP en vie réelle ;
- Définition de la progression dans FREGAT selon des critères mixtes d'imagerie et d'examens cliniques, pouvant conduire à des délais supplémentaires par rapport à la date effective de progression définie dans l'essai.

SG	6 mois	1 an	2 ans	Médiane
Modélisée	73%	36%	15%	8,97 mois
FREGAT	64%	39%	17%	9,01 mois (IC95% : 7,17 ; 11,5)

SSP	6 mois	1 an	2 ans	Médiane
Modélisée	40%	11%	1%	4,8 mois
FREGAT	53%	24%	14%	6,4 mois (IC95% : 5,5 ; 7,36)

Validation croisée : aucune donnée de modélisation n'était à ce jour disponible dans l'indication évaluée pour mener une validation croisée.

écarts s'observent également avec certains essais présentés (Tableau 33).

- Aucune étude disposant de données au-delà de 2 ans, n'a été présentée pour conforter la validation des simulations dans le bras contrôle.

Estimation de l'utilité

– Sources de données :

- Essai CM-648 : questionnaire EQ-5D-3L ;
- Littérature : désutilités associées aux EI provenant de différentes sources portant majoritairement chez des patients atteints de cancer du sein ou du cancer bronchique non à petites cellules (cf. Complément C Tableau 22)

– Valorisation.

- Les scores d'utilité bruts sont estimés à l'aide de l'ancienne matrice de pondérations françaises de la version 3L de l'EQ-5D (Chevalier et al. 2013) ;

– Estimation :

- Les scores d'utilité de l'analyse de référence sont estimés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR). Deux modèles avec et sans traitement ont été testés. Aucune covariable supplémentaire n'a été incluse :
 - Absence d'imputation des données manquantes ;
 - Le modèle sans traitement a été sélectionné en se fondant sur les critères AIC/BIC.

– Scores d'utilité inclus dans l'analyse de référence

État de santé	Pré-progression	Post-progression
Score d'utilité	0,772* (0,011)**	0,653* (0,013)**

(*) : estimation issue de la régression ; (**) : écart-type estimé

Analyses de sensibilité : utilités spécifiques au traitement (RDCR -0,90%), absence de prise en compte des désutilités liées aux EI (RDCR -11,07%)

– L'absence de collecte de la version 5L du questionnaire EQ-5D est justifiée.

– Collecte et données manquantes de l'EQ-5D-3L :

- Entre les semaines 25 et 149, le nombre de réponders décroît plus rapidement dans le bras chimiothérapie et les proportions des réponders dans les deux bras ne sont pas comparables (Tableau 19). L'impact de ce déséquilibre de proportions de réponses sur l'estimation des scores d'utilité entre les 2 bras (notamment les scores d'utilité correspondant à la SPP) aurait pu être discuté.
- Il est mentionné qu'aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été utilisée mais l'industriel ne présente aucun argument justifiant ce choix.

– Il est mentionné que 3 modèles ont été identifiés pour estimer les scores d'utilité mais seulement 2 ont été comparés.

Le choix du modèle sans ajustement sur le bras de traitement est fondé seulement sur les critères d'ajustements AIC et BIC. La régression donnant les résultats du modèle incluant l'ajustement sur le bras de traitement n'est pas présentée, même si l'industriel mentionne qu'aucune différence significative n'est observée entre ces scores d'utilité dépendant du traitement et même si le scénario correspondant à cette régression induit une variation faible du RDCR (-0,90%).

– L'impact de l'absence de données de désutilités spécifiques aux EI d'intérêts et associées à nivolumab + chimiothérapie dans cette indication sur les résultats du modèle n'est pas quantifiable. Cependant, les données de la littérature ont été mobilisées pour pallier en partie cette limite.

Mineure

Mineure

Estimation des coûts

– Coûts intégrés : coûts d'acquisition, coûts d'administration, coûts de suivi, coûts des EI, coût de fin de vie, coût du test PD-L1, coût des lignes ultérieures, coûts des transports ;

– Valorisation :

- Les principales rubriques (ex. coût d'administration des traitements) sont valorisées par l'ENC 2019. Lorsque les taux de sondages du GHM d'intérêt étaient inférieurs à 20%, les tarifs T2A 2022 ont été privilégiés ;
- Les coûts antérieurs à 2021 ont été actualisés à août 2022 selon l'indice de prix à la consommation des biens et services de santé (IPC).

La mesure et la valorisation des coûts sont globalement acceptables.

Une étude plus récente que celle de Mickisch et al. (2010) aurait pu être éventuellement utilisée pour valoriser les EI de grades 1-2. Toutefois l'impact de ce choix sur le RDCR est jugé faible.

L'estimation du coût du test PD-L1 n'est pas suffisamment discutée dans l'analyse d'efficacité. Toutefois dans la mesure où ce coût a été appliqué de manière indifférenciée entre les 2 bras, il n'est pas susceptible d'impacter le RDCR, mais uniquement les coûts totaux des 2 stratégies.

Aucune

Ressource	Fréquence	Coût	Sources
Coût d'acquisition			
Nivolumab	240 mg / 2 semaines	2 481,18 €	RCP ; BdM_IT
Chimiothérapie	/	Intra GHS	
Coût d'administration du nivolumab			
Chimiothérapie	Toutes les 2 semaines (1 séance de chimiothérapie + transport)	512,74 €	ENC2019 (GHM 28z07z)
Coûts infirmier (IDE)	Surveillance et retrait de la perfusion continue de 5-FU, toutes les 2 semaines	56,44 €	Assurance Maladie – Tarifs conventionnels applicables à l'activité des infirmiers libéraux
Coûts d'administration des régimes de chimiothérapies			
5FU + Cisplatine	Toutes les 4 semaines (1 séance de chimiothérapie + transport + IDE)	569,18 €	Valorisation : ENCC2019 (GHM 28z07z)
FOLFOX	Toutes les 2 semaines (1 séance de chimiothérapie + transport + IDE)	531,38 €	Assurance Maladie – Tarifs conventionnels applicables à l'activité des infirmiers libéraux
Coût de transport			
Transport	Par trajet	119,8 €	Valorisation : comptes de la sécurité sociale 2016
Coûts de suivi			
Oncologue	Une visite tous les 2 mois	100,8 €	Volume : recommandations HAS Valorisation : CCAM, Ameli et CNAMTS 2016
Bilan biologique	Toutes les 2 semaines	69,93 €	Valorisation : NABM pour les cotations, et tarifs conventionnels
Forfait		9,72 €	
Endoscopie haute	En cas de progression	96 €	Volume : recommandations HAS Valorisation : ENC
Scanner thoraco-abdominal	Tous les 2 mois ou en cas de progression	25,27 €	Volume : recommandations HAS Valorisation : CCAM
Test PD-L1	Lors de l'initiation	113,82 €	Valorisation : CCAM
Coûts liés aux EI liés au traitement uniquement			
Nivolumab	À l'initiation	2317,94 €	Fréquence : CM-648
Chimiothérapie		819,97€	Valorisation : ENC2019 ; Mickisch et al. 2010

Coûts des traitements ultérieurs

Nivolumab	Lors de la progression	1442,13 €	Valorisation : RCP ;
Chimiothérapie	(coût d'acquisition, 1 séance de chimiothérapie + transport + IDE)	2 936,06 €	BdM_IT, ENC 2019 Assurance Maladie Distribution : CM-648

Coûts des soins palliatifs

Soins palliatifs	Appliqué 1 fois quand le patient décède	3 728,68 €	ENCC (MCO, SSR, HAD)
------------------	---	------------	----------------------

Analyse de l'incertitude

- **Analyse déterministe sur les paramètres** (liste complète dans le Tableau 35)
 - Bornes sélectionnées : IC95% des variables issues de l'essai CM-648 (ex. âge, scores d'utilité) ou bornes arbitraires : +/- 10% (ex. paramètres associés aux coûts).
 - Paramètres explorés : les 12 paramètres impactant le plus le RDCR sont présentés (ex. durée de traitement associé au bras chimiothérapie, les utilités correspondant aux états SSP et SPP, les coûts des EI grades 3-4, les coûts des traitements post-progression).
- **Analyse de sensibilité en scénario** :
 - Choix structurants : par ex. horizon temporel, taux d'actualisation ;
 - Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : par ex. modélisation de la SSP (ou SG) dans chaque bras de traitement produisant le meilleur ajustement ; modélisation de l'effet de traitement alternatif, utilisation de la SSP pour estimer la durée de traitement.
- **Analyse probabiliste** (liste complète dans le Tableau 35) :
 - 1000 simulations Monte Carlo pour atteindre la convergence de l'estimation probabiliste du RDCR ;
 - Exemples de distributions (le détail est donné dans Tableau 35) :
 - Scores d'utilité : distribution Beta ;
 - Durée de traitement : distribution Gamma ;
 - Coûts : distribution Gamma.

- Les paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe (ASD) sont identifiés. Toutefois, la portée des analyses de sensibilité déterministes portant sur les bornes arbitraires des paramètres du modèle (notamment les risques relatifs associés aux durées de traitements, les paramètres de coûts, les distributions des chimiothérapies incluses dans les comparateurs) est limitée.
- L'analyse de sensibilité probabiliste (ASP) intègre les principaux paramètres de l'évaluation. Cependant, la prise en compte des durées de traitements pour nivolumab + chimiothérapie et le « mixte de chimiothérapies » dans l'analyse probabiliste n'est pas claire et pose toujours problème : alors que des statistiques descriptives associées aux durées de traitements relatives à chaque bras sont disponibles dans l'essai clinique pivot CM-648 et permettent de choisir des distributions probabilistes appropriées, l'industriel a choisi des risques relatifs (RR) égaux à 1 pour chaque bras et dont la variabilité a été approximée par des bornes arbitraires (+/-10%).
- Les précisions sur la manière analytique dont les décompositions Cholesky (fournies lors de l'échange technique) sont implémentées dans l'ASD et l'ASP ne sont pas assez explicitées.

Importante

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats actualisés

Pour un horizon temporel de 7 ans, le RDCR de nivolumab + 5-FU-cisplatine vs « mixte de chimiothérapies » est de 134 706 €/QALY.

Interven-tions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Mixte de chimiothérapies *	14 842 €	1,12	0,75	Référence	Référence
Nivolumab + chimiothérapie**	63 656 €	1,69	1,11	85 943 €	134 706 €

*5-FU-cisplatine ou FOLFOX

**nivolumab en association à 5-FU-cisplatine

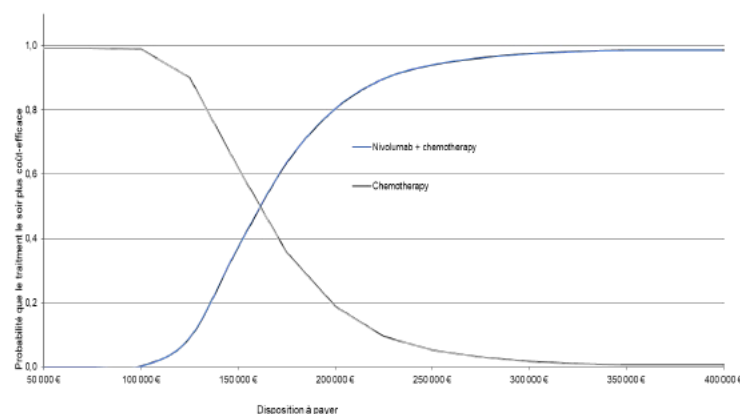
Variation du RDCR en fonction du prix

Analyses de sensibilité

Analyse probabiliste

La probabilité de 80% pour que nivolumab + 5-FU-cisplatine soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 195 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

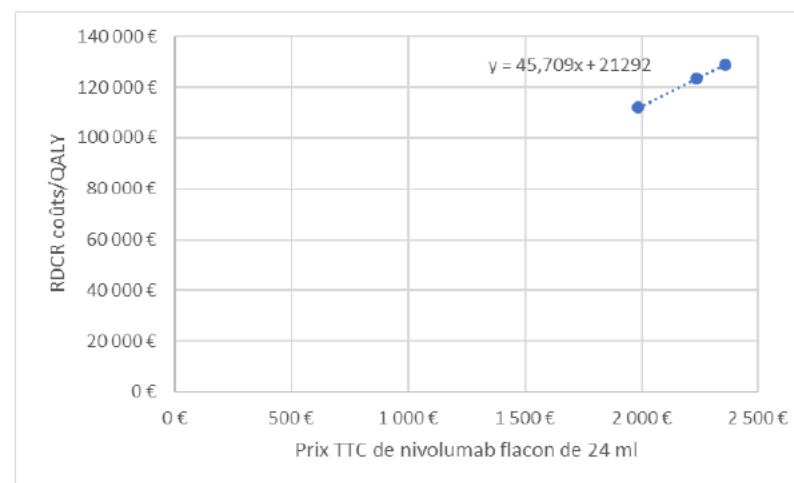


Analyse déterministe

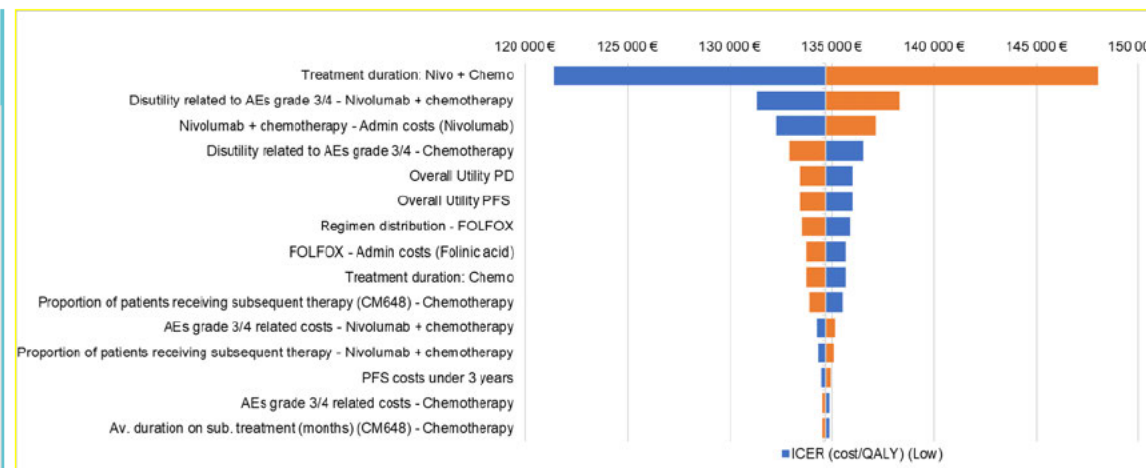
Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres testés hors coûts d'acquisition du nivolumab (ex. survie, scores d'utilités, coûts d'administration, traitements post-progression) entraînent une augmentation du RDCR comprise entre 2% et 5% (i.e. RDCR compris entre 121 000 et 148 000 €/QALY).

Diagramme de Tornado

Graphique du RDCR en fonction du coût d'acquisition de nivolumab (flacon de 24 ml)



Variation du prix	RDCR (€/QALY)	% variation par rapport à l'AR
Réduction de 5%	129 035	-4,21%
Réduction de 10%	123 364	-8,42%
Réduction de 20%	112 023	-16,84%



Principales analyses de sensibilité en scénario :

Scénarios (analyse de référence : RDCR = 134 706 €/QALY)	RDCR	Variation par rapport à l'AR
Horizon temporel de :		
- 3 ans	184 024 €/QALY	36,61%
- 5 ans	142 682 €/QALY	5,92%
Modélisation de la durée de traitement à partie de la SSP	154 959 €/QALY	15,04%
Absence de désutilités liées aux EI	119 789 €/QALY	-11,07%

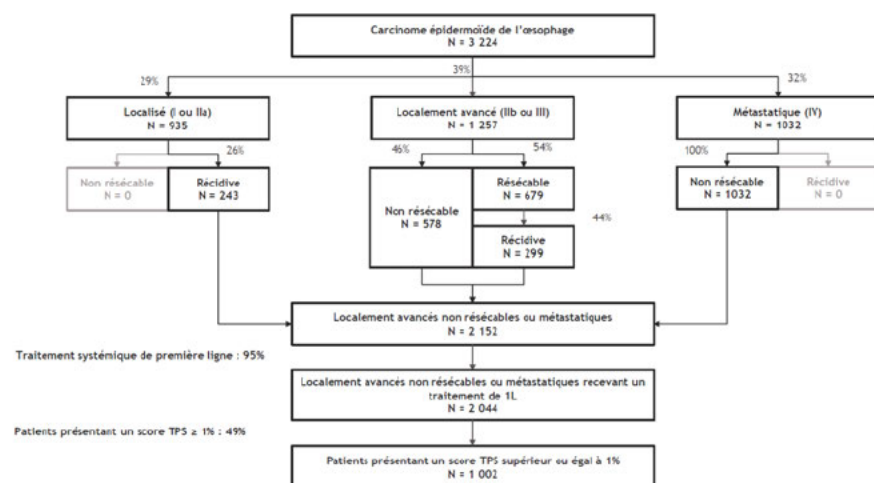
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est de déterminer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion de nivolumab dans la stratégie de prise en charge du CEO avancé, non résécable, récurrent ou métastatique, dont les tumeurs expriment le PD-L1 ≥ 1%.	Conforme	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 3 ans	Le choix d'un horizon temporel de 3 ans est acceptable. Ce choix est principalement justifié par les potentielles nouvelles options de prise en charge qui pourraient arriver sur le marché français dans les 5 ans à venir : deux molécules (tislelizumab et le sintilimab) qui n'ont pas actuellement d'AMM dans le cancer de l'œsophage semblent être associées à des résultats d'essais cliniques en leur faveur.	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité.	Conforme	Aucune
– Scénarios comparés : • Sans nivolumab+ chimiothérapie : déterminé selon la prise en charge observée en France dans l'indication évaluée. • Avec nivolumab + chimiothérapie : fondé sur des hypothèses de pénétration de nivolumab dans l'indication évaluée (cf. Parts de marché).	Le choix des scénarios à comparer sans et avec introduction du nivolumab + chimiothérapie est justifié et cohérent avec l'analyse de l'efficacité.	Aucune

– **Population cible :**

- Sources de données
 - Données de l'INCa : nouveaux cas de cancer de l'œsophage diagnostiqués en 2018 dont 3 224 cas de CEO ;
 - Littérature épidémiologique/clinique (cf. références) : différentes étapes de calcul de la population cible (cf. Schéma) ;
 - Hypothèse : la population incidente dans le modèle serait constante sur l'ensemble de l'horizon temporel.
- Estimation :

Figure 1 Estimation de la population cible



Population cible répartie sur l'horizon temporel de l'analyse de référence et de sensibilité en scénario

	Année 1	Année 2	Année 3
Analyse de référence	1002	1002	1002
Scénario 4.A (+10%)	1102	1102	1102
Scénario 4.B (-10%)	902	902	902
Scénario 4.C (intégration d'une baisse d'incidence annuelle)	1002	981	962

- L'estimation de la population cible repose sur des données assez récentes et des hypothèses acceptables, notamment l'hypothèse de population constante sur l'ensemble de l'horizon temporel, qui par ailleurs a été testée dans une analyse de sensibilité. En considérant les pourcentages de diminution chez les hommes (-3,4%) et d'augmentation chez les femmes (+1,4%) appliquée pour les années 2 et 3, l'impact budgétaire diminue de -1,6%.

Modèle de l'AIB

Type du modèle de l'impact budgétaire

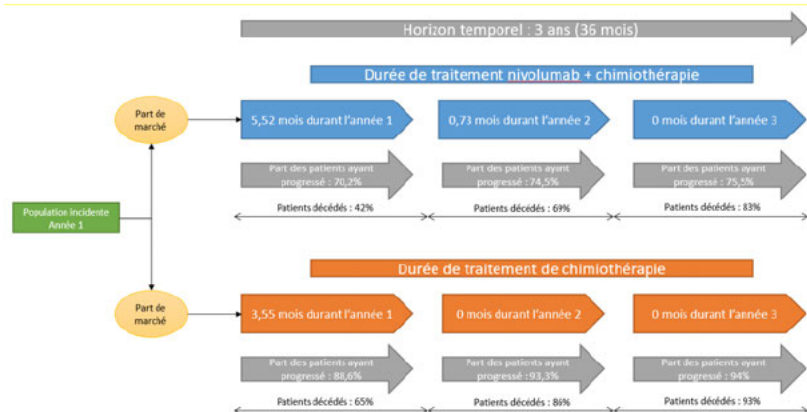
Le modèle d'impact budgétaire retenu est un modèle incident dont les principales caractéristiques sont :

- chaque année les patients incidents traités sont intégrés dans le modèle jusqu'à leur décès ;
- le nombre de patients traités par chacune des stratégies est défini par les parts de marché préalablement estimées ;
- les données d'efficacité (SSP ; SG) permettent de définir le parcours des patients ;
- les coûts liés aux traitements sont appliqués dans les différents états.

Schéma du modèle de l'impact budgétaire

- Trois cohortes sont suivies. La cohorte 1 est suivie 3 ans, la cohorte 2 est suivie 2 ans et la cohorte 3 est suivie 1 an. L'inclusion des patients dans le modèle, les durées de traitement et les coûts sont présentés dans les figures ci-dessous :

Estimation des durées de traitements et des coûts inclus dans le modèle



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

Aucune

Parts de marché et population rejointe

Sources de données :

- Scénario sans nivolumab + chimiothérapie : pratique actuelle observée dans FREGAT;
- Scénario avec nivolumab + chimiothérapie : prévisions de l'industriel.

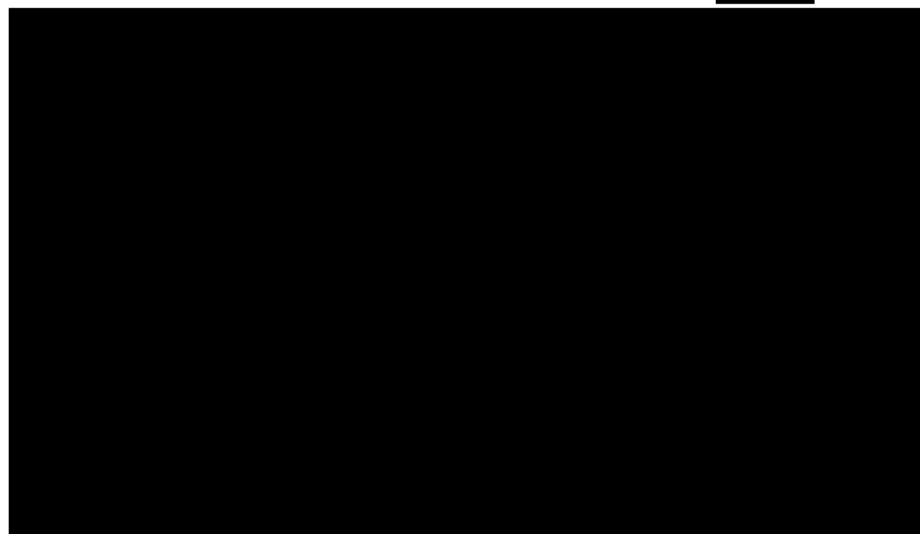
Estimation des parts de marché :

– Parts de marché dans le scénario sans nivolumab + chimiothérapie :

	Année 1	Année 2	Année 3	Justification de la distribution des parts de marché
Total chimiothérapie (%)	100%	100%	100%	En l'absence de l'introduction de nivolumab + chimiothérapie sur le marché, il n'est pas attendu d'évolution des parts de marché sur un horizon temporel de 3 ans.
<i>FOLFOX</i>	85%	85%	85%	
<i>5- FU+ Sel de platine</i>	15%	15%	15%	

– Parts de marché dans le scénario nivolumab + chimiothérapie :

- l'évolution des parts de marché des interventions incluses dans l'AIB est décrite dans la figure ci-dessous. Le pic de part de marché du nivolumab est atteint [REDACTED]



L'hypothèse d'une diffusion assez importante de nivolumab + chimiothérapie dans le marché français pourrait être en partie expliquée par le niveau de son bénéfice en termes de SSP et SG observées dans l'essai CM-648 et du besoin médical important dans l'indication étudiée. Toutefois, en dépit des analyses de sensibilité en scénario réalisées, les parts de marché présentées dans le graphique ci-contre demeurent assez arbitraires et assez élevées (notamment le [REDACTED])

Aucune

Les prévisions associées à ces parts de marché restent incertaines et auraient pu faire l'objet d'une argumentation plus approfondie :

- Des données en vie réelle renseignant notamment sur la tolérance de nivolumab + chimiothérapie devraient confirmer le rythme de diffusion de nivolumab + chimiothérapie et conforter son profil de tolérance ;
- Des analyses de sensibilité en scénario associées à des rythmes de diffusion différents (moins importants) de part de marché de nivolumab + chimiothérapie auraient pu être explorées.

L'inclusion du pembrolizumab a été réalisée dans une analyse exploratoire. Toutefois à l'instar de l'analyse d'efficacité, la portée de cette analyse exploratoire est très limitée en raison des biais liés à la comparaison indirecte.

- La distribution des parts de marché et des populations rejointes dans le scénario « avec nivolumab + chimiothérapie » est donnée dans le tableau suivant :

	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible	1002 patients	1002 patients	1002 patients
Nivolumab + chimiothérapie			
Parts de marché	■	■	■
Population rejointe	■	■	■
Chimiothérapie seule			
Parts de marché	■	■	■
Population rejointe	■	■	■

Données cliniques mobilisées

- Les principaux types de données cliniques utilisés sont :
 - les données de SSP et SG provenant des courbes de survie de l'essai extrapolées dans l'analyse d'efficacité. Ces données permettent l'estimation des taux de décès et de progression du modèle de l'AIB (Tableau 37 ; Tableau 38).
 - les durées de traitement de nivolumab en association avec une chimiothérapie et du « mixte de chimiothérapies » modélisées à partir des courbes de TTD disponibles pour les deux bras dans l'essai CM-648 (Tableau 36).
 - les distributions des traitements ultérieurs et leurs durées rapportées dans l'étude CM-648 (3,4 mois).
 - les fréquences des EI issues des données de l'étude CM-648 et de l'étude de Li et al. (2017) pour le FOLFOX.

- Les données cliniques intégrées dans le modèle de l'AIB sont documentées et sont similaires à celles utilisées dans l'analyse d'efficacité.

Aucune

Coûts pris en compte

- Les différentes catégories de coûts pris en compte dans l'AIB sont similaires à celles de l'analyse de l'efficacité.
- Les coûts antérieurs à 2021 ont été actualisés à août 2022 selon l'IPC biens et services de santé.

- Les modalités de réalisation du test PDL-1 ne sont pas suffisamment documentées (i.e. fréquence). De plus le calcul relatif à l'intégration du coût de test PD-L1 pour les patients incidents à l'initiation du traitement dans le modèle Excel d'impact budgétaire n'est pas clair. »
- Il a été déduit 100 euros par patient et par an correspondant au montant du plafond de la franchise et des participations forfaitaires annuelles. Si en réalité un patient suivi pour un CEO n'est pas

Mineure

susceptible de dépasser le plafond annuel, l'application d'une franchise à chaque acte, aurait été plus correcte.

Analyses de sensibilité

– Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.

- Paramètres : ex. âge, population cible, les coûts d'administration, taux de décès, durées de traitement, parts de marché, proportion des patients recevant un traitement ultérieur, durée des traitements ultérieurs, coûts des EI grade 3-4, coût de suivi de la maladie, coût des examens à la progression, coût de fin de vie ;
- Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 10%.

– Analyses de sensibilité en scénario

- Baisse du prix d'acquisition de nivolumab (prix PPTTC) : 5%, 10% et 20%.
- Autres analyses :
 - Variation des coûts de suivi ;
 - Distribution des thérapies ultérieures issues de la cohorte FREGAT ;
 - Variation de la population cible ;
 - Diminution du pic de la part de marché de nivolumab + chimiothérapie ;
 - Modélisation de la SSP selon la distribution la mieux ajustée ;
 - Modélisation de la SG selon la distribution la mieux ajustée ;
 - Sélection des EI liés au traitement survenant chez au moins 5% des patients dans CM-648 ;
 - Modélisation de l'effet traitement alternatif ;
 - Modélisation de la durée de traitement à partir de la SSP ;
 - Inclusion de pembrolizumab dans l'analyse d'impact budgétaire (analyse exploratoire) ;
 - Distribution alternative des traitements du bras comparateur ;

- Les paramètres d'intérêt sont identifiés dans les analyses de sensibilité (ex. durée de traitement, population cible, part de marché et horizon temporel, coût d'acquisition de nivolumab + chimiothérapie).
- La majorité des analyses de sensibilité portant sur la variabilité des paramètres sont fondées sur des bornes arbitraires (variation de +/- 10%). La portée de ces analyses reste limitée en l'absence de vrais intervalles de confiance.
- Les analyses de sensibilité en scénario correspondant à la diminution du pic de part de marché de nivolumab + chimiothérapie suggèrent toujours des pics assez élevés [REDACTED]. Une analyse de scénario associée à une plus faible part de marché de nivolumab + chimiothérapie (une situation de scénario plus au moins extrême) aurait pu être explorée.

Mineure

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

- L'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à [REDACTED] € sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par nivolumab + chimiothérapie.
- Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] € dans le scénario sans nivolumab + chimiothérapie versus [REDACTED] dans le scénario avec nivolumab + chimiothérapie.

Populations rejointes et dépenses estimées

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario « sans nivolumab + chimiothérapie »				
Population rejointe – chimiothérapie	1002	1002	1002	3006
TOTAL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scénario « avec nivolumab + chimiothérapie »				
Population rejointe - chimiothérapie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sous-total - chimiothérapie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Population rejointe - nivolumab + chimiothérapie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sous-total - nivolumab + chimiothérapie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TOTAL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

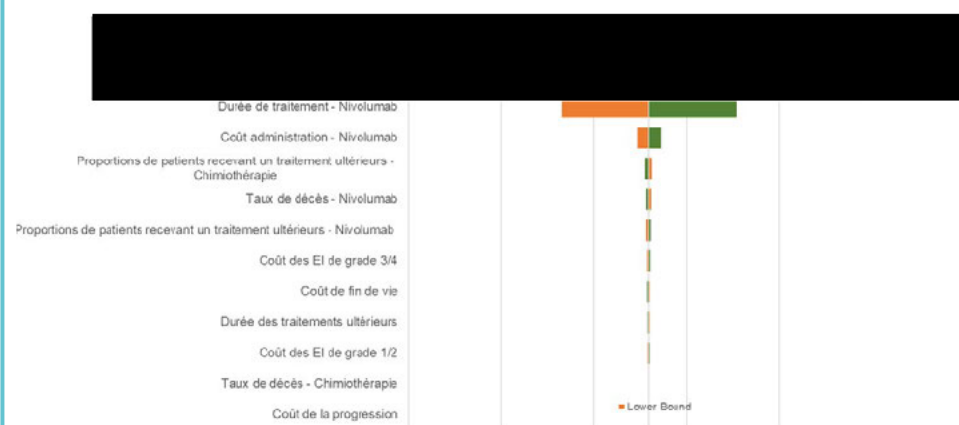
Impact budgétaire

Analyse de l'incertitude

Toutes choses égales par ailleurs :

- une variation de $\pm 10\%$ des parts de marché de nivolumab + chimiothérapie entraîne une variation de l'impact budgétaire comprise entre -10% et +13%.
- une variation de $\pm 10\%$ de la durée de traitement entraîne une variation de $\pm 10\%$ de l'impact budgétaire.

Diagramme de Tornado de l'impact budgétaire



Principales analyses de sensibilité en scénario

Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur l'horizon temporel, la variation des parts de marché et de la population cible.

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Horizon temporel de 5 ans	[REDACTED]	83,5%

Impact budgétaire	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Acquisition				
Administration				
Suivi	103 051€	410 621€	809 083€	1 322 755€
Symptômes et EI	605 003€	984 012€	984 012€	2 573 027€
Traitements ultérieurs	-338 270€	-584 589€	-585 516€	-1 508 376€
Fin de vie	-407 683€	-565 839€	-382 743€	-1 356 264€
Total				

Augmentation des parts de marché de nivolumab en année 2 et 3 à		13,0%
Augmentation de la population cible de 10%		10,6%

Variation du prix d'acquisition de nivolumab

	Impact budgétaire	Variation de l'IB
Analyse de référence		/
Diminution du prix de nivolumab de 5%		-3,6%
Diminution du prix de nivolumab de 10%		-7,9%
Diminution du prix de nivolumab de 20%		-16,3%

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Choix structurants

4.1.1. Compareurs

Présentation de l'étude FREGAT

FREGAT est une cohorte française multicentrique (35 centres répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain) financée par l'INCA incluant des patients diagnostiqués d'un cancer gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage depuis 2014. L'industriel a réalisé une analyse rétrospective ad-hoc des patients inclus dans la cohorte FREGAT entre 2014 et 2019. Une analyse a également été réalisée sur les patients répondant spécifiquement aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai CM-648.

Tableau 5 : Description de l'étude de la cohorte FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Référence	Real-World Data Analyses of Gastroesophageal Cancers using FREGAT Population 3: Unresectable advanced, recurrent, or metastatic previously untreated esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)-first-line treatment. Observational Study CA209-67C (24)
Type d'étude	Étude rétrospective observationnelle réalisée à partir de la cohorte FREGAT chez des patients français adultes naïfs de traitement atteints de CEO non résécable, récurrent ou métastatique entre 2014 et 2019.
Objectif principal	Description des caractéristiques cliniques et démographiques des patients Description des schémas de traitements utilisés Description des données cliniques associées : Survie globale Survie Sans Progression Description des consommations de ressources associées à ces patients
Principaux critères de sélection des patients	144 patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude CM-648 : Cancer de l'œsophage épidermoïde localement avancé ou métastatique N'ayant jamais reçu de traitement systémique dans le cadre de leur cancer localement avancé ou métastatique ECOG 0 ou 1

Prise en charge dans FREGAT

Parmi les 225 patients inclus dans l'étude de cohorte FREGAT, 174 (77%) patients ont été traités par chimiothérapie en première ligne. La majorité (66%) des patients étaient traités par FOLFOX (acide folinique, fluorouracile, oxaliplatine) et environ 12% par fluoropyrimidine et sel de platine (cisplatine ou oxaliplatine). Une distribution similaire était retrouvée chez les patients de la population correspondant aux critères d'inclusion de l'étude CM-648 (69% de patients traités par FOLFOX et 14% par fluoropyrimidine + sel de platine).

Tableau 6 : Prise en charge en première intention – FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Protocoles de chimiothérapie	Population totale de l'analyse N=174	Population correspondant aux critères d'inclusion l'essai CM-648 N=120
FOLFOX	115 (66,1%)	83 (69,2%)
5FU + Cisplatine	12 (6,9%)	9 (7,5%)
5FU + Oxaliplatine	9 (5,2%)	8 (6,7%)
LV5FU2	8 (4,6%)	4 (3,3%)
Carboplatine + Paclitaxel	7 (4,0%)	5 (4,2%)
DCF	4 (2,3%)	2 (1,7%)
FOLFIRI	4 (2,3%)	2 (1,7%)
Cisplatine	2 (1,1%)	-
Paclitaxel	2 (1,1%)	-
Vinorelbine	2 (1,1%)	-
5FU + Carboplatine + Docétaxel	1 (0,6%)	1 (0,8%)
Capecitabine	1 (0,6%)	1 (0,8%)
Carboplatine + autre	1 (0,6%)	1 (0,8%)
Carboplatine + Docétaxel	1 (0,6%)	1 (0,8%)
Cisplatine + autres	1 (0,6%)	-
Autres	4 (2,3%)	1 (0,8%)

FOLFOX : acide folinique, fluorouracile, oxaliplatine ; LV5FU2 : acide folinique, 5FU ; DCF : docétaxel, cisplatine, 5FU ; FOLFIRI : acide folinique, fluorouracile, irinotécan

Exclusion du pembrolizumab

Il a été considéré que la réalisation d'une comparaison indirecte aurait introduit de trop nombreux biais à l'analyse de référence pour être considérée, du fait des éléments suivants :

- Les définitions de PD-L1-positif ne sont pas similaires entre les essais : CM 648 (essai pivot pour nivolumab) considère 1% évalué par le score de proportion tumorale (TPS) comme seuil pour la population du sous-groupe tandis que KEYNOTE-590 (l'essai pour pembrolizumab) utilise 10% évalué par le score positif combiné (CPS) ;
- CM-648 ne comprenait que les patients atteints de CEO, tandis que KN-590 comprenait à la fois des CEO et des adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.
- Les résultats de SSP pour les patients atteints de CEO PD-L1 CPS $\geq$ 10 ne sont pas rapportés dans l'étude KN-590, nécessitant la prise en compte de résultats de SSP de la population ITT de KN-590, incluant des patients atteints d'adénocarcinome de la jonction œsogastrique ;
- CM- 648 était réalisé en ouvert et KN-590 en double aveugle. Les principaux résultats de SSP dans CM-648 et KN-590 ont été évalués selon des procédés différents : CM 648 reposait sur une revue centrale indépendante en aveugle (BICR) et KN-590 sur l'évaluation par les investigateurs. Toutefois, les données de SSP évaluées par les investigateurs étaient disponibles pour CM-648 et, par conséquent, ce critère de résultat devrait être considéré comme méthode d'évaluation de la SSP dans la comparaison indirecte ;

- L'étude KN-590 excluait les patients ayant déjà reçu un traitement, tandis que l'étude CM-648 autorisait les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante préalable, à condition qu'elle ait été achevée plus de six mois avant l'inclusion. Ainsi, près de 80 % des patients de l'étude CM 648 avaient déjà reçu un traitement ce qui est susceptible d'impacter l'effet des traitements ;
- Les durées de cycles différentes entre CM-648 (28 jours) et KN-590 (21 jours) étaient associées à une durée de traitement plus longue pour CM 648 ce qui est susceptible d'avoir un impact sur l'effet des traitements ;
- La réalisation d'une comparaison indirecte correspondant au cadre de la présente évaluation requiert la prise en compte des données spécifiques aux patients de CM-648 surexprimant le PD-L1 aux seuils CPS $\geq$ 10% et TPS $\geq$ 1%, soit un « enrichissement » qualitatif de l'expression PD-L1 par rapport aux patients surexprimant le PD-L1 au seuil CPS $\geq$ 10 uniquement de KN-590 ;

Les caractéristiques des patients atteints d'un CEO et présentant un CPS $\geq$ 10 n'étant pas disponibles pour KN-590, seules celles de la population ITT peuvent être mises en regard de la population TPS $\geq$ 1% du bras nivolumab + chimiothérapie.

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des patients des études CheckMate-648 et Keynote-590 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Nivo + Chimio TPS $\geq$ 1% (n=158)	Pembro + Chimio (ITT)* (n=373)
Age médian, années (écart)	63,5 (40-85)	64 (28-94)
Homme, %	79	82
Asiatique/non-asiatique, %	72/28	54/46
ECOG, %		
0	45	40
1	55	60
2	-	<1
Cancer épidermoïde, n (%)	158 (100)	274 (73)
Cancer épidermoïde statut PD-L1, %		
CPS $\geq$ 10	61	52
CPS<10	39	44
Inconnu	-	4
Statut de la maladie à l'inclusion, %		
Métastatique	53	92
Non résécable	13	8
Récurrent	34	-

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Parmi les 843 patients diagnostiqués d'un CEO et inclus dans l'étude FREGAT entre 2014 et fin 2019, 225 patients avaient une tumeur non résécable avancée, récurrente ou métastatique et non traitée (population totale). Parmi eux, 174 patients recevaient un traitement de première ligne par chimiothérapie.

Parmi les 225 patients avec tumeur, 144 patients (64%) correspondaient aux critères d'inclusion/exclusion de l'essai CM-648 (population ajustée aux critères d'inclusion de l'essai CM-648 et 120 patients (83%) étaient traités par chimiothérapie.

Compte tenu des similitudes en termes de caractéristiques et de résultats cliniques, ainsi qu'en termes de prise en charge, entre la population totale de l'analyse, correspondant à l'ensemble des patients naïfs atteints d'un CEO localement avancé, non résécable, récurrent ou métastatique et la population correspondant aux critères d'inclusion de l'essai CM-648, le dossier se fonde sur l'utilisation des données rapportées dans la population totale de l'analyse issue de la cohorte FREGAT, considérées comme plus robustes et représentatives (effectif de patients plus élevé) de la population cible française dans cette indication.

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai CheckMate-648 et l'étude FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Populations	CM-648 Nivolumab + chimiothérapie N=158	CM-648 Chimiothérapie N=157	CM-648 Total N=315	FREGAT Population totale N=225	FREGAT Population ajustée à l'essai CheckMate-648 N=144
Age, ans					
Moyenne (StD)	62,9 (9)	63,4 (9,1)	63,2	62,4 (8,4)	62,7 (9,0)
Médiane	63,5	64	NR	62	62,5
Sexe, n(%)					
Homme	125 (79,1)	131 (83,4)	256 (81,2)	173 (77,2)	109 (75,7%)
Poids, kilo					
Moyenne (StD)	57,98 (12,16)	58,99 (10,34)	58,48	72,9 (14,7)	73,3 (15,2)
Médiane	57,5	58,8	NR	NR	NR
Min, Max	29,6, 125,2	35,5, 89	NR	NR	NR
ECOG, n(%)					
0	71 (44,9)	70 (44,6)	141 (44,8)	120 (53,6)	85 (59,4)
1	87 (55,1)	86 (54,8)	173 (54,9)	76 (33,9)	58 (40,6)
>1	-	-	-	19 (8,5)	-
Indéterminé	0	1 (0,6)	1 (0,3)	9 (4)	-
Histologie, n(%)					
Epidermoïde	156 (98,7)	155 (98,7)	311 (98,7)	225 (100)	144 (100%)

Adénocarcinome	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)	-	-
Autre	-	-	-	-	-
Statut de la maladie à l'inclusion, %					
De novo métastatique/non résécable	105 (66)	116 (50)	221 (70)	146 (65,4)	NR
Métastatique	85 (54)	89 (38)	174 (55)	NR	NR
Non résécable	20 (13)	27 (12)	47 (15)	NR	NR
Récurent	53 (34)	41 (18)	94 (30)	77 (34,5)	NR

4.2.2. Estimation des courbes de survies

Hypothèse d'équivalence d'efficacité entre le 5FU-cisplatine et le FOLFOX

Figure 2 : Comparaison de la SG dans la cohorte FREGAT et le bras chimiothérapie de l'étude CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

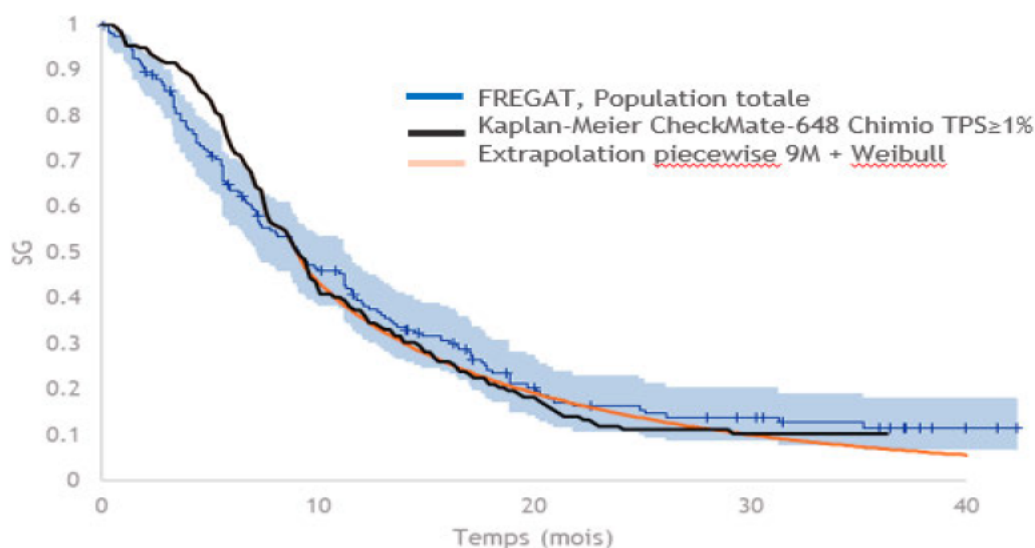


Figure 3 : Comparaison naïve de la SG des patients traités par FOLFOX et 5FU+Cisplatine dans FREGAT et du bras chimiothérapie dans CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

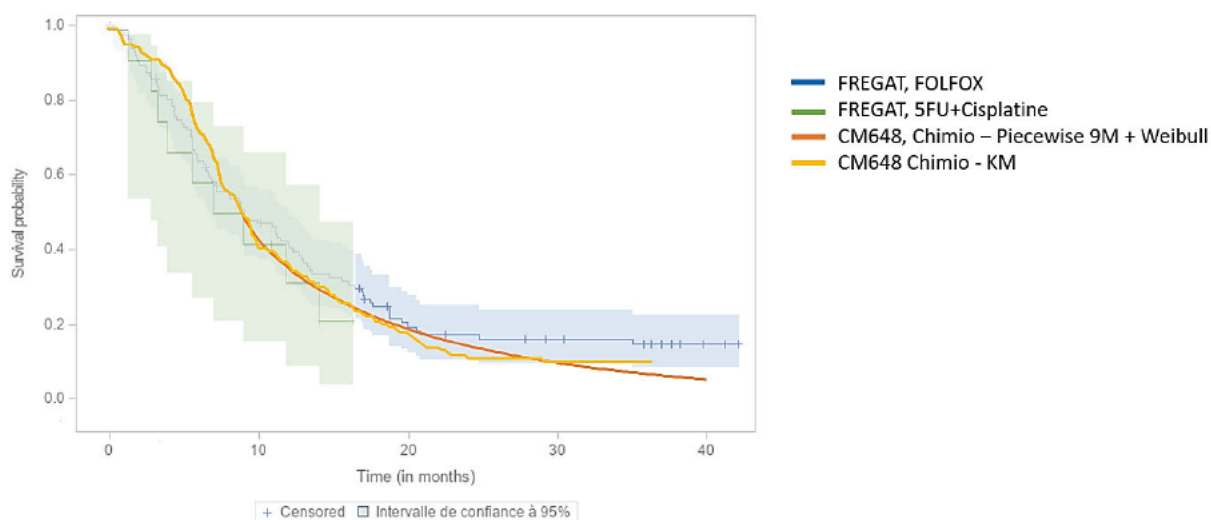


Figure 4 : Comparaison naïve de la SSP des patients traités par FOLFOX et 5FU+Cisplatine dans FREGAT et du bras chimiothérapie dans CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

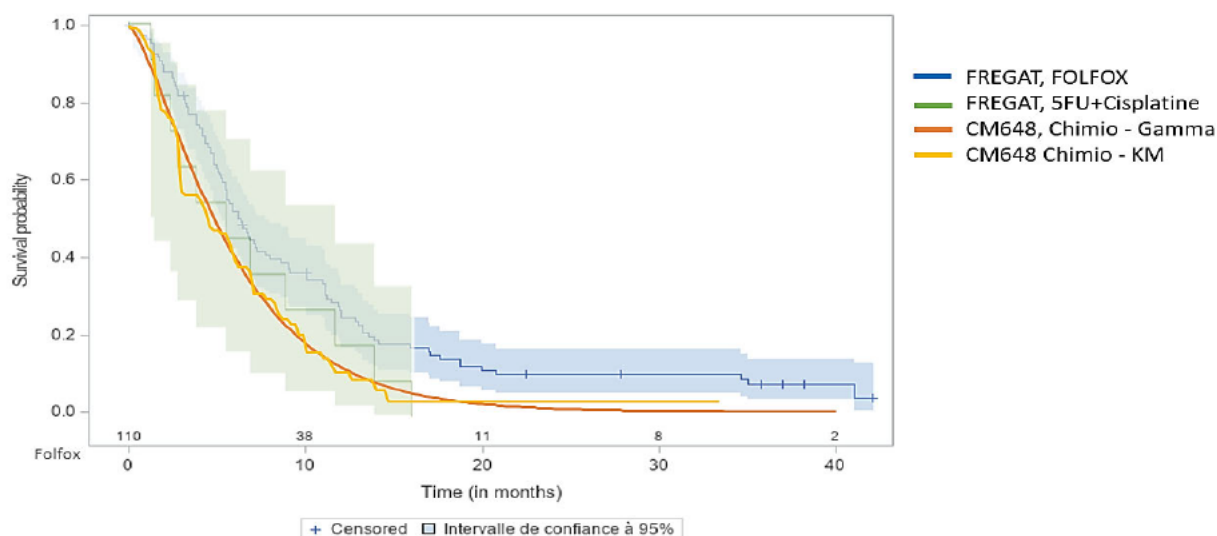


Tableau 9 : Comparaison de la survie globale des patients du bras comparateur dans CheckMate-648 vs. FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

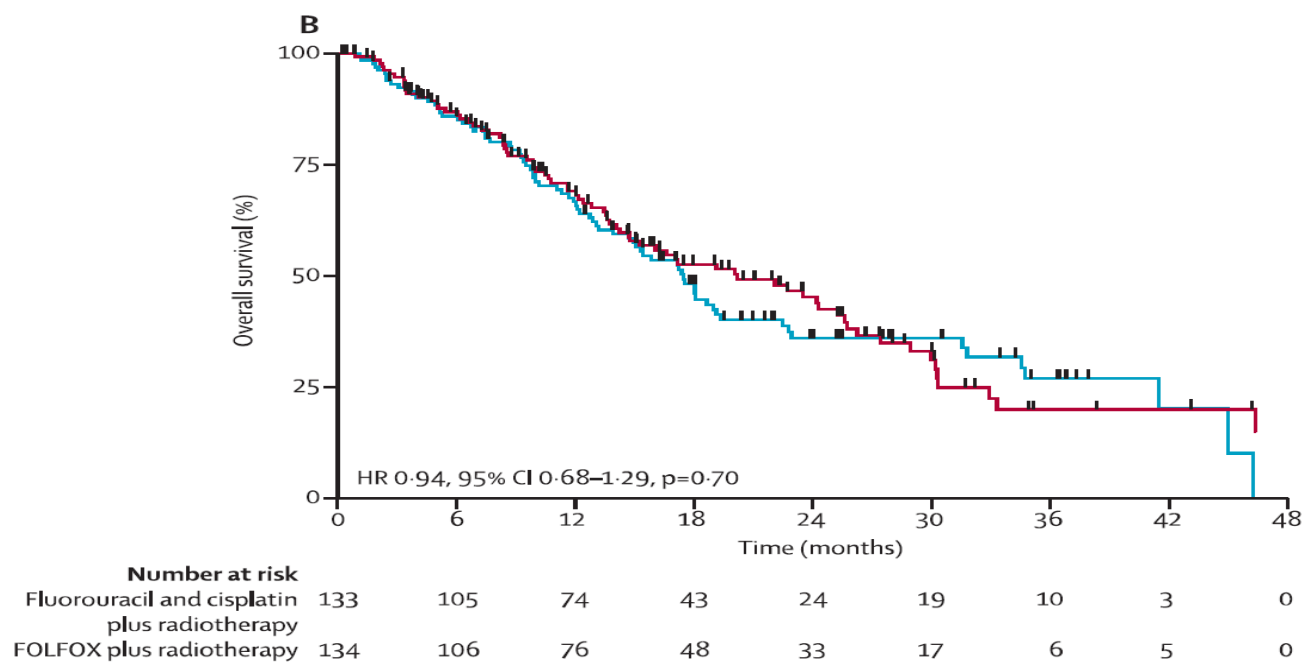
Distribution	SG médiane (mois)	Taux de survie à 6 mois	Taux de survie à 1 an	Taux de survie à 2 ans
CM 648 – chimio TPS $\geq$ 1% N = 157	9,1	73%	37%	11%
FREGAT – population totale CEO N = 174	9,01	64%	39%	17%
FREGAT – population traitée par des régimes à base de 5FU + sel de platine N = 100	9,0	64%	43%	17%
FREGAT – population traitée par FOLFOX N = 115	9,07	68%	44%	19%
FREGAT – Population ajustée à l'essai CheckMate-648 N = 120	9,01	65%	42%	17%

L'essai PRODIGE5/ACCORD17 rapporté par Conroy et al. était une étude française de phase II/III randomisée et contrôlée comparant la SG et la SSP de 267 patients traités par FOLFOX (N=134) et 5-FU+cisplatine (N=133), suivis pendant une durée médiane de 25,3 mois.

Les principaux critères d'inclusion étaient la présence d'un cancer (épidermoïde, adénocarcinome, carcinome adénoquameux) de l'œsophage de grade I-IVA (6^e classification TNM), l'ECOG $\leq$ 2. L'âge moyen à l'inclusion était 61 ans, 81% des patients étaient des hommes, 52% et 47% un score ECOG de 0 et 1 respectivement, 85% souffraient de CEO avec une majorité de stade IIA (26%) et III (57%).

L'étude n'a pas montré de différences significatives entre les régimes chez les patients atteints de CO de stade I-IVa recevant de la radiothérapie : la SG médiane était similaire entre les 2 groupes (20,2 mois et 17,5 mois dans les groupes FOLFOX et 5FU+cisplatine ; HR=0,94 IC95% : 0,68 – 1,29 ; p=0,70), tout comme la SSP médiane (9,7 mois et 9,4 mois dans les groupes FOLFOX et 5FU+cisplatine ; HR=0,93 IC95% : 0,70 – 1,24 ; p=0,64).

Figure 5 : Survie globale FOLFOX vs. 5FU+cisplatine dans l'étude de Conroy et al. (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)



Cunningham et al. rapportent les résultats de l'étude de phase III REAL-2 réalisée au Royaume-Uni (59 centres) et en Australie (2 centres) chez des patients atteints d'un CO, d'un cancer de la jonction oeso-gastrique ou de l'estomac. Les patients ont été randomisés 2 par 2 afin de comparer l'efficacité de :

Epirubicine + cisplatine + 5-FU (ECF)

Epirubicine + cisplatine + capecitabine (ECX)

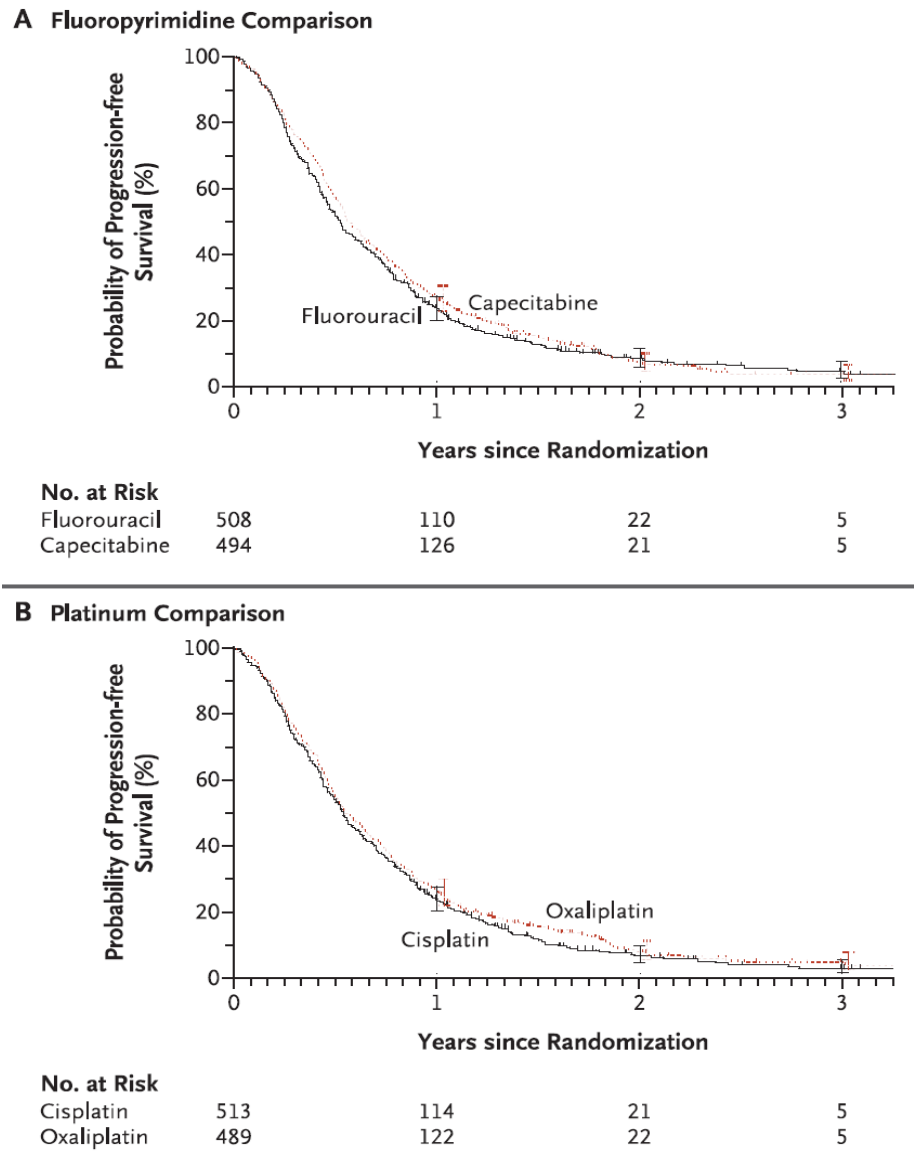
Epirubicine + oxaliplatine + 5-FU (EOF)

Epirubicine + oxaliplatine + capecitabine (EOX)

Au total, 1 002 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude (263 patients dans le groupe ECF, 250 patients dans le groupe ECX, 245 patients dans le groupe EOF et 244 patients dans le groupe EOX. L'âge moyen des patients était 63 ans, 82% des patients étaient des hommes, 35% avaient un CO et 11% des cancers étaient épidermoïdes.

Avec un suivi médian de 17,1 mois, la SG médiane était de 9,9 ; 9,9 ; 9,3 et 11,2 mois pour les groupes ECF, ECX, EOF et EOX respectivement et aucune différence significative de SG, de SSP ou de taux de réponse n'a été observée entre les groupes de traitements. En particulier, le type de fluoropyrimidine (5FU, capecitabine) et de sel de platine (cisplatine, oxaliplatine) n'avait pas d'impact sur la SSP et la SG.

Figure 6 : SSP selon le type de fluoropyrimidine (haut) et de sel de platine (bas) dans l'étude de Cunningham et al. (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)



Survie sans progression

Figure 7 : Résidus de Schoenfeld de la SSP de l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

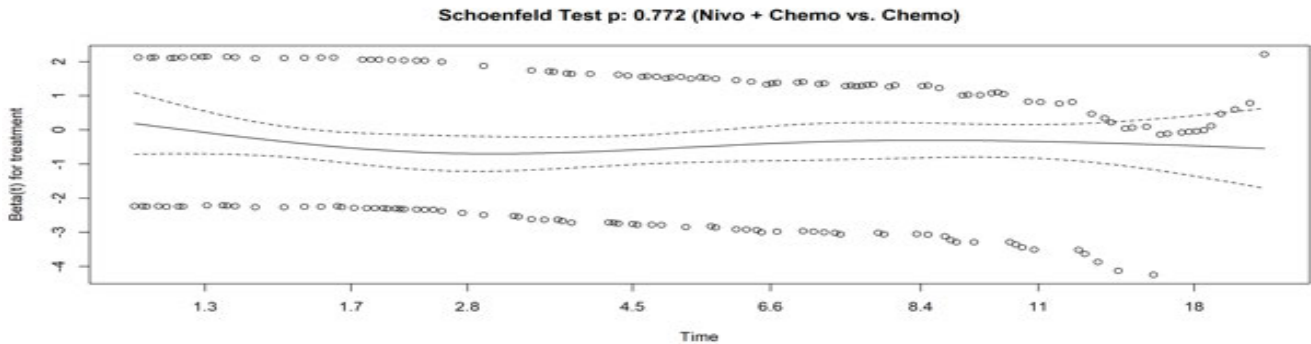


Figure 8 : Courbes log-cumulés des risques de progression dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

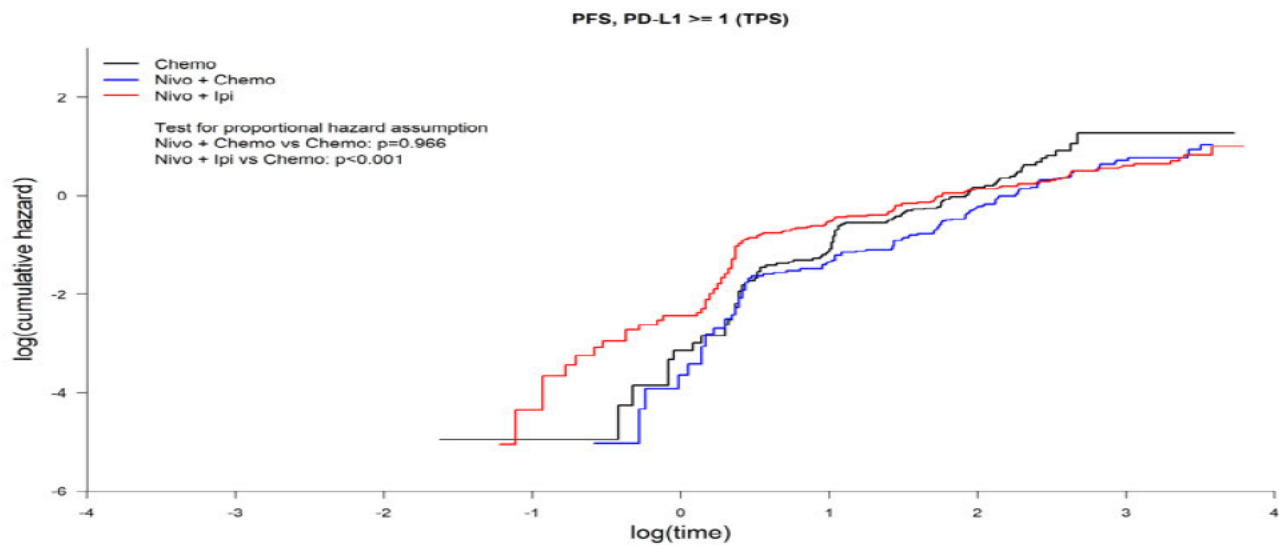


Figure 9 : Résultats du test de Chow pour la SSP des bras de l'étude CheckMate 648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

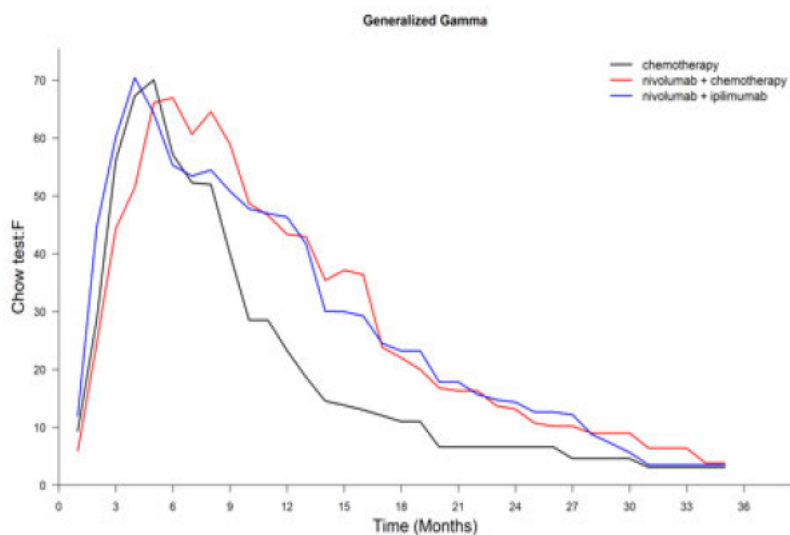


Tableau 10 : Effectifs à risque pour la SSP des bras de l'essai CheckMate 648 au cours du temps (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Bras	t=0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	18 mois	24 mois
SSP Nivolumab + chimiothérapie (PD-L1 ≥1%)	158	107	75	47	30	16	10
SSP Mixte de Chimiothérapies (PD-L1 ≥1%)	157	68	36	17	5	1	1

Figure 10 : Extrapolation paramétrique sur la totalité du suivi de la SSP du bras chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

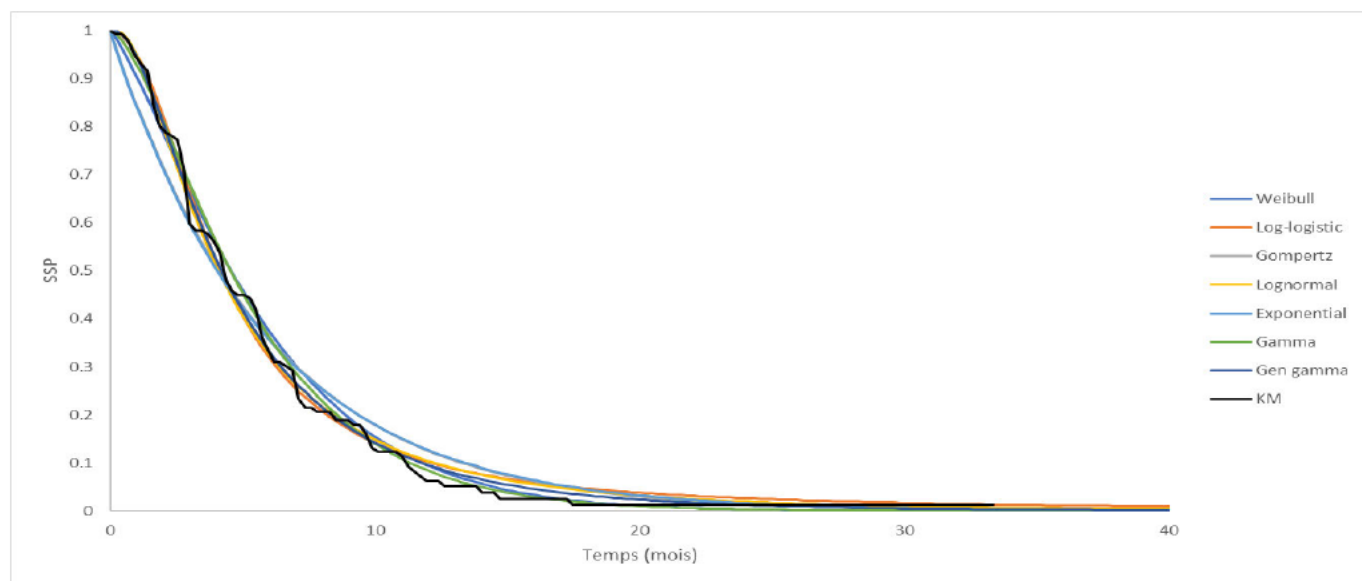


Tableau 11 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Rang	Distribution	AIC	BIC
1	Log-normale	565,04	571,15
2	Log-logistique	566,71	572,82
3	Gamma-généralisée	567,03	576,2
4	Gamma	576,14	582,26
5	Weibull	581,25	587,36
6	Exponentielle	585,61	588,67
7	Gompertz	587,5	593,61

Figure 11 : Extrapolation paramétrique sur la totalité du suivi de la SSP du bras nivolumab + chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

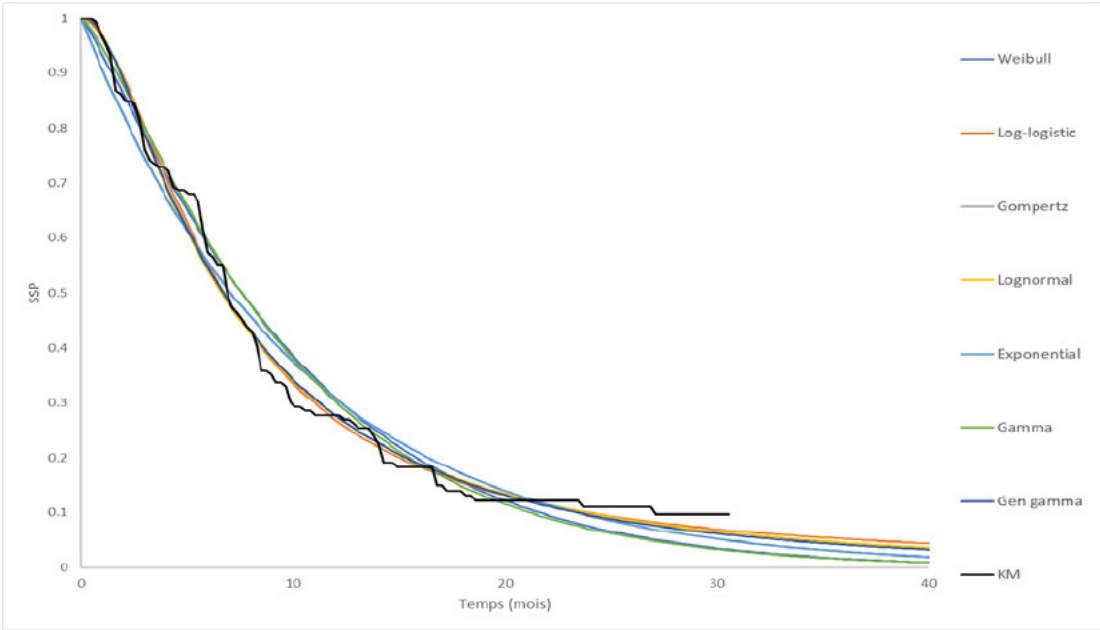


Tableau 12 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras nivolumab + chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Rang	Distribution	AIC	BIC
1	Log-normale	565,04	571,15
2	Log-logistique	566,71	572,82
3	Gamma-généralisée	567,03	576,2
4	Gamma	576,14	582,26
5	Weibull	581,25	587,36
6	Exponentielle	585,61	588,67
7	Gompertz	587,5	593,61

Survie globale

Figure 12 : Résidus de Schoenfeld de la SG de l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

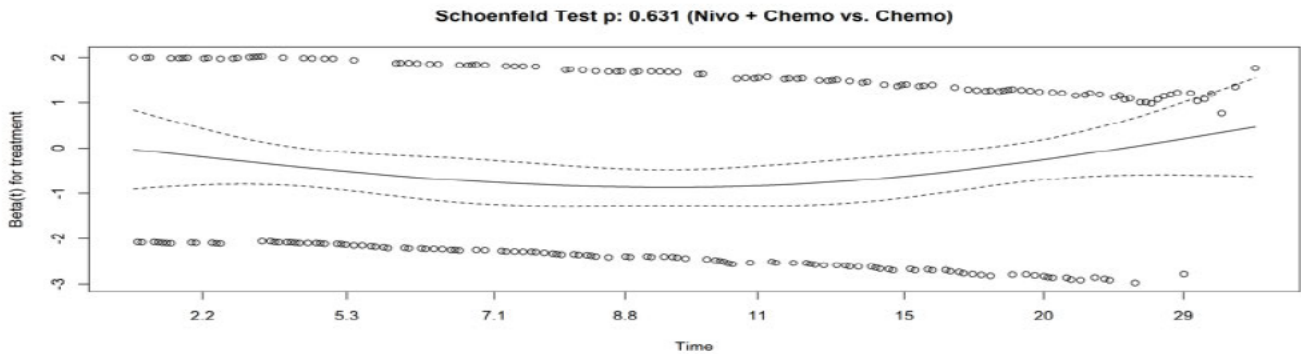


Figure 13 : Courbes log-cumulés des risques de décès dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

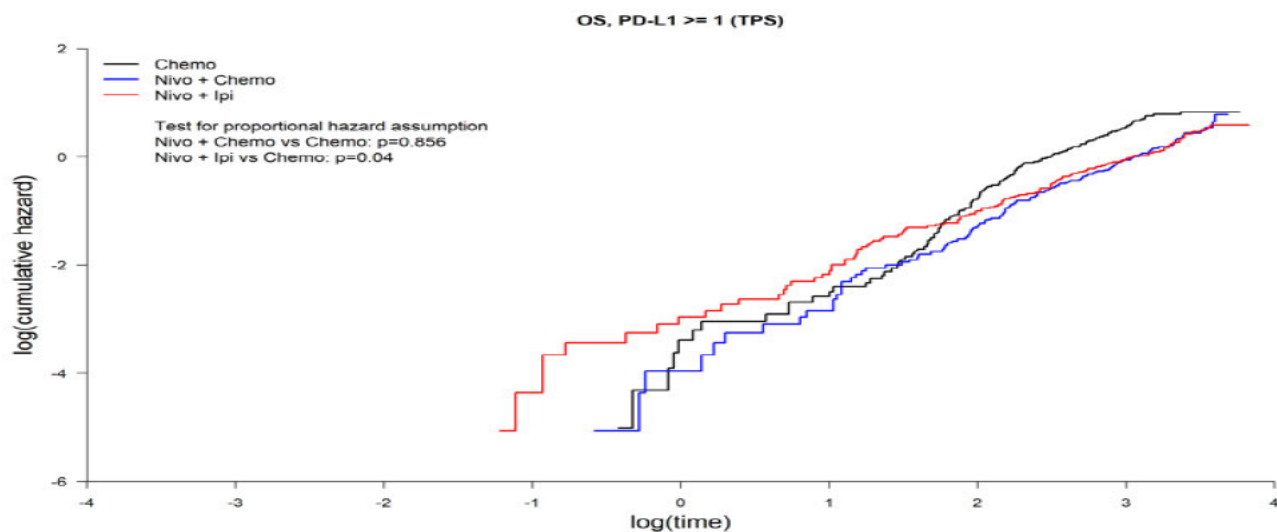


Figure 14 : Résultats du test de Chow pour la SG des bras de l'étude CheckMate 648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

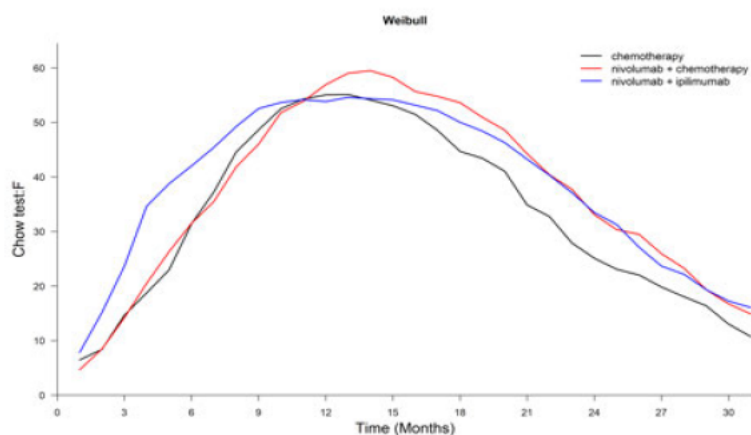


Tableau 13 : Effectifs à risque pour la SG des bras de l'essai CheckMate 648 au cours du temps (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Bras	t=0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	18 mois	24 mois
SG Nivolumab + chimio-thérapie (PD-L1 ≥1%)	158	143	129	105	88	66	38
SG Mixte de chimiothérapies (PD-L1 ≥1%)	157	137	107	73	53	30	15

Figure 15 : Extrapolation paramétrique de la SG du bras chimiothérapie par morceaux à 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

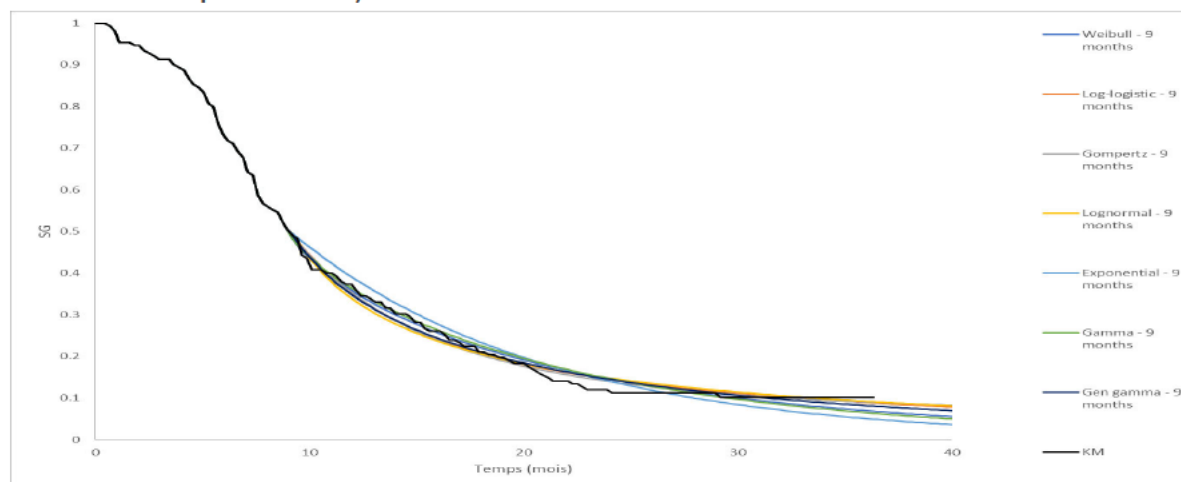


Tableau 14 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras chimiothérapie après 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Rang	Distribution	AIC	BIC
1	Gompertz	391,3	395,88
2	Log-logistique	392,64	397,22
3	Log-normale	393,32	397,9
4	Weibull	394,4	398,98
5	Gamma-généralisée	394,54	401,42
6	Gamma	395,43	400,01
7	Exponentielle	396,93	399,22

Figure 16 : Extrapolation paramétrique de la SG du bras nivolumab + chimiothérapie par morceaux à 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

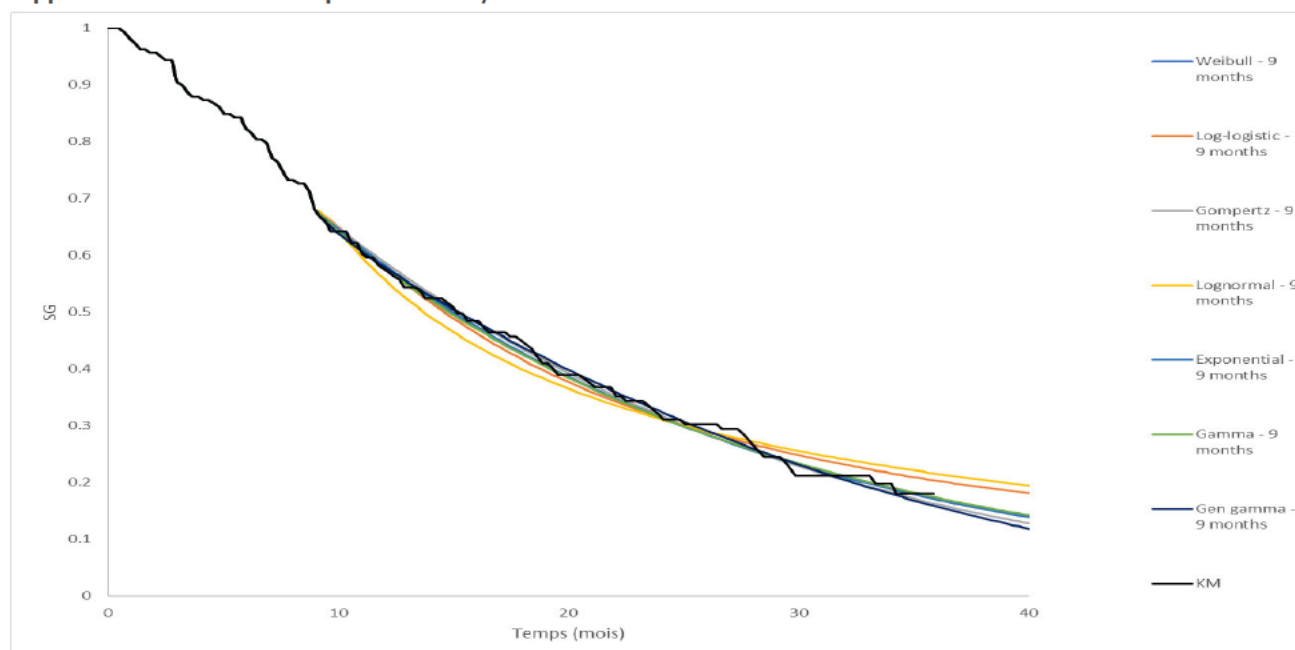
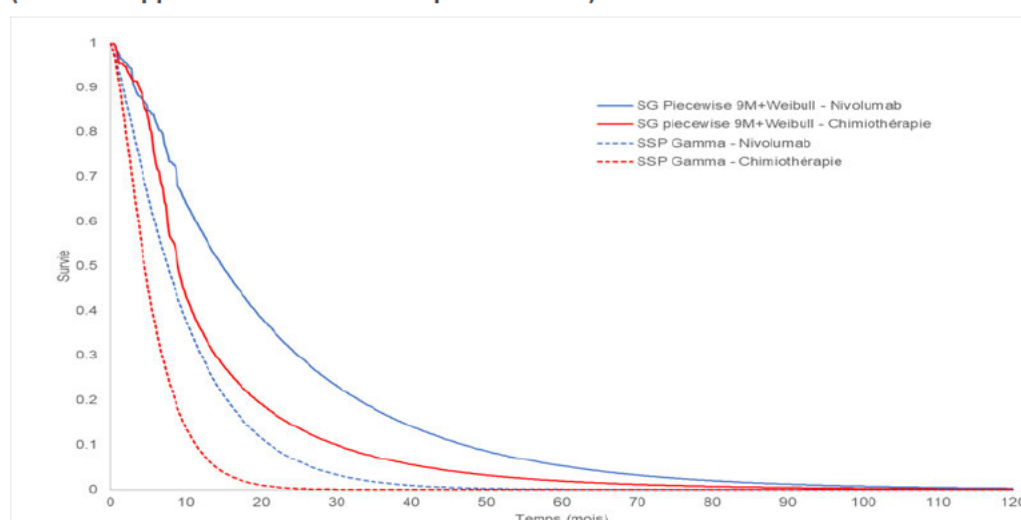


Tableau 15 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras nivolumab + chimiothérapie après 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Rang	Distribution	AIC	BIC
1	Exponentielle	541,95	544,61
2	Gompertz	543,77	549,08
3	Gamma	543,86	549,16
4	Weibull	543,92	549,23
5	Gamma généralisée	544,96	552,93
6	Log-logistique	548,49	553,8
7	Log-normale	554,24	559,55

Figure 17 : SG et SSP dans l'analyse de référence pour les bras nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)



4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 16 : Fréquence des événements indésirables modélisées (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

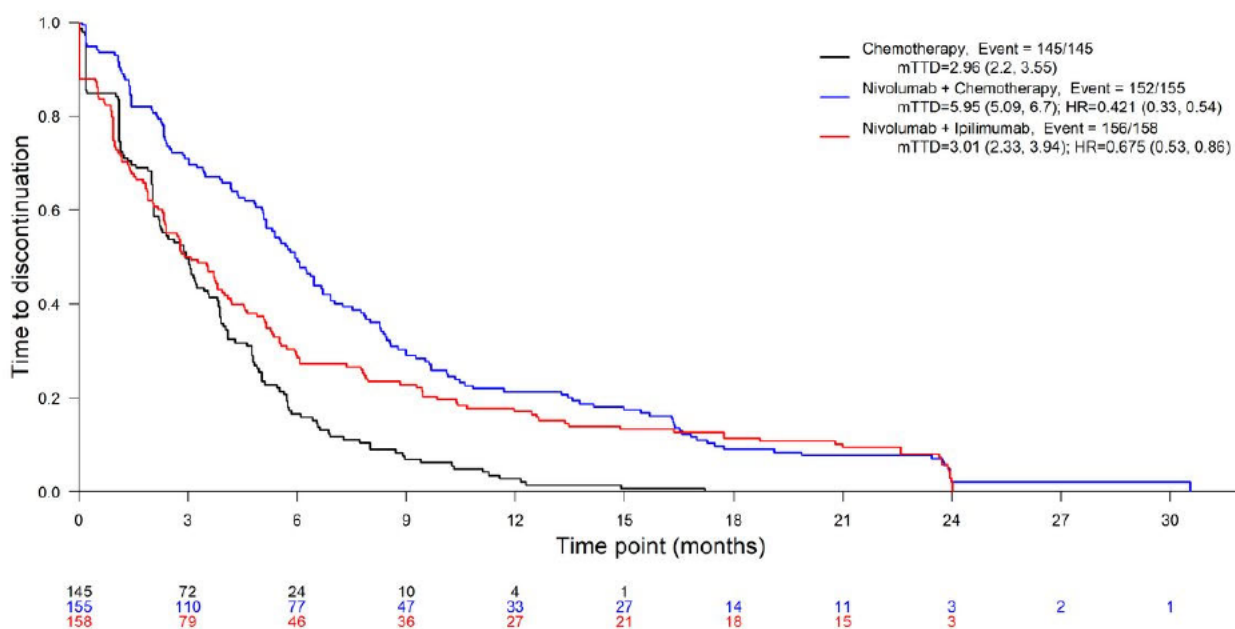
EI du modèle	Nivolumab + Chimiothérapie		Chimiothérapie			
			5-FU + cisplatine)		FOLFOX	
	Incidences (Grade 1-2)	Incidences (Grade 3-4)	Incidences (Grade 1-2)	Incidences (Grade 3-4)	Incidences (Grade 1-2)	Incidences (Grade 3-4)
Nausée	90.7%	6.2%	76.2%	3.8%	2,8%	2,8%
Diarrhée	32.2%	3.5%	21.0%	2.3%	1,4%	1,0%
Constipation	44.1%	1.0%	40.6%	1.0%	0,0%	0,0%
Vomissement	24.2%	2.7%	16.8%	3.1%	2,8%	2,8%
Dysphagie	6.3%	6.9%	4.5%	3.4%	0,0%	0,0%
Stomatite	33.3%	8.2%	28.5%	2.1%	0,0%	0,0%
Pyrexie	15.9%	0.3%	9.3%	0.3%	0,0%	0,0%

Fatigue	23.4%	2.2%	14.9%	3.9%	0,0%	0,0%
Malaise	21.1%	0.4%	1.7%	0.0%	0,0%	0,0%
Œdème périphérique	13.9%	0.0%	9.8%	0.0%	0,0%	0,0%
Mucosite	10.6%	3.5%	8.0%	1.2%	0,0%	0,0%
Diminution de l'appétit	54.3%	8.3%	54.1%	7.3%	0,0%	0,0%
Hyponatrémie	8.5%	7.9%	5.6%	3.8%	0,0%	0,0%
Hypokaliémie	8.1%	7.1%	6.3%	4.4%	0,0%	0,0%
Rash	9.4%	0.3%	4.6%	0.0%	0,0%	0,0%
Prurit	9.9%	0.0%	2.6%	0.0%	0,0%	0,0%
Alopécie	7.1%	0.0%	7.0%	0.0%	45,0%	0,0%
Perte de poids	9.0%	0.5%	4.6%	0.5%	0,0%	0,0%
Augmentation créatinémie	14.5%	0.7%	11.7%	0.3%	0,0%	0,0%
Diminution plaquettaire	17.5%	2.2%	12.9%	2.2%	0,0%	2,8%
Leucopénie	17.2%	7.4%	7.6%	2.9%	0,0%	0,0%
Diminution des neutrophiles	21.7%	14.8%	24.5%	0.0%	0,0%	0,0%
Toux	10.4%	0.0%	6.7%	0.2%	0,0%	0,0%
Hoquet	24.5%	0.0%	26.2%	0.0%	0,0%	0,0%
Pneumonie	6.4%	4.2%	5.5%	1.7%	0,0%	0,0%
Anémie	31.1%	16.9%	21.3%	9.5%	0,0%	0,0%
Neutropénie	8.0%	5.5%	5.2%	2.6%	15,0%	34,0%
Insomnie	12.8%	0.0%	7.4%	0.3%	0,0%	0,0%
Neuropathie sensorielle	5.9%	0.4%	4.3%	0.2%	1,4%	12,0%
Douleur abdominale	0,0%	0.8%	0,0%	0.0%	0,0%	0,0%
Douleur abdominale haute	0,0%	0.7%	0,0%	0.5%	0,0%	0,0%
Asthénie	0,0%	1.4%	0,0%	0.9%	0,0%	0,0%
Hypoalbuminémie	0,0%	0.3%	0,0%	0.3%	0,0%	0,0%
Hypercalcémie	0,0%	2.0%	0,0%	0.0%	0,0%	0,0%
Hypophosphatémie	0,0%	2.5%	0,0%	0.5%	0,0%	0,0%
Déshydratation	0,0%	0.9%	0,0%	0.8%	0,0%	0,0%
Hyperkaliémie	0,0%	0.9%	0,0%	0.6%	0,0%	0,0%
Hypocalcémie	0,0%	1.1%	0,0%	0.0%	0,0%	0,0%

Augmentation des ASAT	0,0%	1.0%	0,0%	0.6%	0,0%	0,0%
Augmentation des ALAT	0,0%	1.2%	0,0%	0.3%	0,0%	0,0%
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	0,0%	0.5%	0,0%	0.2%	0,0%	0,0%
Diminution de la clairance de la créatinine rénale	0,0%	0.5%	0,0%	0.3%	0,0%	0,0%
Pneumonite	0,0%	0.2%	0,0%	0.2%	0,0%	0,0%
Progression du néoplasme	0,0%	3.8%	0,0%	2.0%	0,0%	0,0%
Vertige	0,0%	0.4%	0,0%	0.0%	0,0%	0,0%
Neuropathie périphérique	0,0%	0.5%	0,0%	0.0%	0,0%	0,0%
Hypertension	0,0%	3.6%	0,0%	1.8%	0,0%	0,0%
Source	CheckMate-648				Li et al. 2017	

Arrêts de traitement

Figure 18 : TTD dans l'essai CheckMate-648 pour les patients TPS $\geq$ 1% (gel de base : octobre 2021) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)



Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 17 : Traitements ultérieurs rapportés dans l'étude CM-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Nivolumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
Nivolumab	4,0%	11,7%
Pembrolizumab	0,6%	1,9%
Fluorouracile	13,4%	19,8%
Cisplatine	10,3%	13,9%
Paclitaxel	23,4%	26,2%
Docetaxel	13,7%	12,7%
Oxaliplatine	3,7%	3,7%
Carboplatine	3,7%	4,0%
Nedaplatine	5,6%	4,9%
Irinotecan	0,9%	3,1%

Tableau 18 : Prise en charge en cas de progression – FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Protocoles de chimiothérapie	Population totale N=44	Population ajustée à l'essai Check-mate-648 N=28
Paclitaxel	10 (22,7%)	5 (17,9%)
FOLFIRI	8 (18,2%)	5 (17,9%)
Carboplatine + Paclitaxel	4 (9,1%)	3 (10,7%)
LV5FU2	4 (9,1%)	2 (7,1%)
FOLFOX	3 (6,8%)	3 (10,7%)
Vinorelbine	3 (6,8%)	3 (10,7%)
5FU + Carboplatine	2 (4,5%)	-
5FU + Docétaxel	1 (2,3%)	1 (3,6%)
5FU + Irinotécan	1 (2,3%)	1 (3,6%)
5FU + Oxaliplatine	1 (2,3%)	1 (3,6%)
5FU + Paclitaxel	1 (2,3%)	1 (3,6%)
Capecitabine	1 (2,3%)	-
Cisplatine + Vinorelbine	1 (2,3%)	1 (3,6%)
Docétaxel	1 (2,3%)	1 (3,6%)
Irinotécan	1 (2,3%)	-
Paclitaxel + autre	1 (2,3%)	-
Autre	1 (2,3%)	1 (3,6%)

4.3. Mesure et valorisation des états de santé

Tableau 19 : Proportions de patients ayant répondu aux questionnaires EQ-5D-3L dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Nivolumab	Chimiothérapie
Inclusion	308/321 (96.0%)	300/324 (92.6%)
3 semaines	277/297 (93.3%)	267/284 (94.0%)
5 semaines	277/294 (94.2%)	252/265 (95.1%)
7 semaines	267/281 (95.0%)	237/254 (93.3%)
13 semaines	225/243 (92.6%)	177/190 (93.2%)
19 semaines	178/198 (89.9%)	119/142 (83.8%)
25 semaines	149/169 (88.2%)	77/89 (86.5%)
31 semaines	114/126 (90.5%)	53/62 (85.5%)
37 semaines	90/105 (85.7%)	32/39 (82.1%)
43 semaines	74/84 (88.1%)	22/26 (84.6%)
49 semaines	63/69 (91.3%)	15/17 (88.2%)
55 semaines	56/62 (90.3%)	9/10 (90.0%)
61 semaines	49/59 (83.1%)	5/8 (62.5%)
67 semaines	45/54 (83.3%)	6/6 (100.0%)
73 semaines	40/43 (93.0%)	2/5 (40.0%)
79 semaines	28/35 (80.0%)	2/2 (100.0%)
85 semaines	28/33 (84.8%)	1/1 (100.0%)
91 semaines	25/29 (86.2%)	
97 semaines	20/24 (83.3%)	
103 semaines	13/20 (65.0%)	
109 semaines	3/5 (60.0%)	
115 semaines	1/4 (25.0%)	
121 semaines	1/3 (33.3%)	
127 semaines	0/3 (0.0%)	
133 semaines	0/2 (0.0%)	
139 semaines	0/1 (0.0%)	
Suivi 1	181/264 (68.6%)	300/324 (92.6%)
Suivi 2	120/220 (54.5%)	267/284 (94.0%)

Tableau 20 : Critères d'ajustement des deux modèles statistiques testés (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Modele	Modèle sans traitement				Modèle avec traitement						
	N of Param	AIC	BIC	-2*logL	N of Param	AIC	BIC	-2*logL	Chi-square	DF	P-value
Intercept	1	-1764	-1749	-1770	3	-1761	-1736	-1771	1.01	2	0.604
Post-progression	2	-2108	-2088	-2116	6	-2106	-2068	-2122	6.61	4	0.158
Décès	4	-2264	-2236	-2276	12	-2254	-2187	-2283	6.07	8	0.640

Tableau 21 : Valeurs d'utilité par état de santé et bras de traitement issus de l'essai CheckMate-648 (Scénario 5) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Nivolumab + Chimiothérapie	Chimiothérapie
Etats de santé	Utilité (SE)	
PP	0,761 (0,019)	0,784 (0,020)
PsP	0,640 (0,022)	0,678 (0,024)

Tableau 22 : Données de désutilités liées aux EI de grade 3-4 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Evènement indésirable	Désutilité	Durée (jours)	Sources et hypothèses
Nausée	-0,152	19	Nafees et al (2008), Swinburn (2010)
Diarrhée	-0,137	19	Nafees et al (2008), Swinburn (2010), Lloyd et al (2006)
Constipation	-0,115	19	Avis d'efficience Xospata
Vomissement	-0,076	19	Lloyd et al (2006) et Nafees et al (2008)
Dysphagie	-0,000	19	Hypothèse
Stomatite	-0,151	84	Lloyd et al (2006)
Pyrexie	-0,110	108	Beusterien (2010)
Fatigue	-0,131	108	Lloyd et al (2006), Nafees et al (2008), Swinburn (2010)
Malaise	-0,131	108	Supposé identique à fatigue
Œdème périphérique	-0,070	108	Supposé égal à la rétention d'eau : Hall et al (2019)
Mucosite	-0,151	84	Supposé identique à stomatite
Diminution de l'appétit	-0,131	19	Supposé identique à fatigue
Hyponatrémie	-0,000	24	Hypothèse
Hypokaliémie	-0,000	24	Hypothèse
Rash	-0,032	84	Nafees et al (2008)
Prurit	-0,032	84	Nafees et al (2008)
Alopécie	-0,000	44	Hypothèse
Perte de poids	-0,131	19	Supposé identique à fatigue

Evènement indésirable	Désutilité	Durée (jours)	Sources et hypothèses
Augmentation créatinémie	-0,000	24	Hypothèse
Diminution plaquettaire	-0,000	24	Hypothèse
Leucopénie	-0,000	24	Hypothèse
Diminution des neutrophiles	-0,000	24	Hypothèse
Toux	-0,000	60	Hypothèse
Hoquet	-0,000	60	Hypothèse
Pneumonie	-0,200	60	Beusterien (2010)
Anémie	-0,119	28	Swinburn (2010)
Neutropénie	-0,090	24	Nafees et al (2008)
Insomnie	-0,131	108	Assume same as fatigue
Neuropathie sensitive	-0,080	24	Hagiwara et al (2017)

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Coûts d'administration

Tableau 23 : Valorisation du coût d'administration d'une séance de chimiothérapie par le GHM 28Z07Z (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Secteur	Taux de sondage(51) (ENC 2018)	ERE(51) (ENC 2018)	Effectif PMSI 2021 (Scan-santé)	Coût complet hors structure(51) (ENC 2019)	Coût direct hors spé facturés en sus (ENC 2019)	Coût hors structure avec retrait des spé facturés en sus (€2022)	Tarif GHS 2022(52)	Coût à considérer (€2022)
Public	19,3%	Bon	2 284 892	1 273,53 €	443,99 €	441,42 €	418,51 €	418,51 €
Privé	8,4%	Bon	816 731	1 042,09 €	242,55 €	242,11 €	321,41 €	321,41 €
Coût moyen pondéré								392,94€
Coût de transport								119,8 €
Coût total de l'administration d'une séance de chimiothérapie								512,74 €

Le tarif conventionnel de la clé AMI (Acte Médico-infirmier) est utilisé (3,15€) multiplié par le coefficient 4 correspondant au forfait journalier (à l'exception du jour de la pose et de celui du retrait) pour l'organisation de la surveillance de la perfusion et de la planification des soins ainsi qu'au coefficient 5 correspondant au forfait pour l'arrêt et le retrait de la perfusion.

D'après les données du site de l'Assurance Maladie, l'indemnité kilométrique s'applique uniquement si le patient n'habite pas dans la même agglomération que celle du cabinet de l'IDE et si la distance de déplacement est supérieure à 4 km (57). Les données de l'IRDES rapportent que 82% des patients disposent d'un service infirmier dans leur commune de résidence et pour ceux n'en disposant pas, la distance moyenne entre le domicile du patient et le cabinet de l'IDE est de 5,10 km en moyenne. Sur la base de ces éléments et des tarifs de l'Assurance Maladie fixant l'indemnité kilométrique (IK) à 0,35€/km en plaine pour l'IDE et l'indemnité forfaitaire de déplacement (IDF) à 2,50 € (59), le coût

moyen d'un déplacement est de 24,67€ en plaine pour l'IDE pour les 18% des patients ne disposant pas de service infirmier dans leur commune.

Par conséquent, un coût moyen de déplacement de 2,89 € a été appliqué en supplément de l'AMI 5 lors du retrait de la perfusion.

Tableau 24 : Coût de surveillance et de retrait des chimiothérapies à domicile par un(e) infirmier(e) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Régimes de chimiothérapie	Coût d'administration par cycle
FOLFOX	19 €
5-FU+cisplatine	56 €

Coûts de suivi

Tableau 25 : Fréquence d'utilisation des ressources identifiées dans les guides ALD (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Ressource	Fréquence par état de santé		Source
	PP	PSP	
Fréquence de suivi médical			
Oncologue médical	1 visite tous les 2 mois	1 visite tous les 2 mois	Guide ALD œsophage
Scan thoraco-abdominal	1 fois tous les 2 mois	1 fois tous les 2 mois	
Actes de biologie médicale	Toutes les 2 semaines	Toute les 2 semaines	Avis d'experts
Actes techniques à la progression			
Endoscopie	A la progression		Guide ALD œsophage
Scan thoraco-abdominal	A la progression		

Tableau 26 : Valorisation de coût des actes biologiques (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Code	Cotation	Tarif
NFS	1104	24B	6,48 €
Bilan rénal	592+591+2004	18B	4,86 €
Créatinine	592	6B	1,62 €
Urée	591	6B	1,62 €
Protéinurie	2004	6B	1,62 €
Bilan hépatique	522+514+1601+1806+2258	34B	9,18 €
Transaminases	522	9B	2,43 €
Phosphatase alcaline	514	6B	1,62 €
Bilirubine	1601	7B	1,89 €
Albumine	1806	6B	1,62 €
Protéines totales	2258	6B	1,62 €
Ionogramme	1610	20B	5,40 €
Ponction ganglion lymphatique	15	120B	32,40€

	Code	Cotation	Tarif
Vit B12, dosage des folates	1387	37B	9,99 €

Tableau 27 : Valorisation des forfaits liés aux actes biologiques (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

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 €

Tableau 28 : Valorisation du coût des actes techniques (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Code	Coût (€2022)
Scan thoraco-abdominal	ZCQH002	25,27 €
Endoscopie du système digestif	HEQE002	96,00 €

Enfin, les consultations médicales ont été valorisées selon les données statistiques de l'assurance maladie en lien avec l'activité et les honoraires des spécialistes APE en 2019(63).

Tableau 29 : Valorisation du coût des consultations médicales (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Activités des médecins APE France métropolitaine (2019) - tout acte	Nombre de médecins APE (2019)	Honoraires (y compris dépassement+ déplacement)	Coût (€2019)	Coût (actualisé en €2022)
Oncologue médical	1 100 441	183	44 891 182,00 €	40,79 €	46,08 €

Événements indésirables

Tableau 30 : Synthèse des coûts des événements indésirables de grade 1-2 et de grade 3-4 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

EI	Coût grade 3-4 (€2021)	Coût grade 1-2 (€2021)
Nausée	1 153,67	55,38
Diarrhée	1 094,01	31,10
Constipation	1 153,67	0,00
Vomissement	1 153,67	55,38
Dysphagie	1 153,67	0,00
Stomatite	1 369,10	23,51
Pyrexie	1 562,71	59,17
Fatigue	1 279,92	27,31
Malaise	1 279,92	0,00
Œdème périphérique	0,00	0,00
Mucosite	1 369,10	0,00
Diminution de l'appétit	2 884,20	27,31

Hyponatrémie	0,00	0,00
Hypokaliémie	879,80	0,00
Rash	1 092,76	23,51
Prurit	912,45	0,00
Alopécie	0,00	0,00
Perte de poids	988,30	0,00
Augmentation créatinémie	0,00	0,00
Diminution plaquettaire	2 696,13	56,89
Leucopénie	1 090,61	377,76
Diminution des neutrophiles	1 090,66	377,76
Toux	967,19	0,00
Hoquet	0,00	0,00
Pneumonie	3 019,31	0,00
Anémie	1 245,10	1 181,08
Neutropénie	1 090,61	377,76
Insomnie	891,95	0,00
Neuropathie sensitive	1 125,44	0,00
Douleur abdominale	769,37	0,00
Douleur abdominale haute	769,37	0,00
Asthénie	1 279,92	0,00
Hypoalbuminémie	879,80	0,00
Hypercalcémie	879,80	0,00
Hypophosphatémie	879,80	0,00
Déshydratation	879,80	0,00
Hyperkaliémie	879,80	0,00
Hypocalcémie	879,80	0,00
Augmentation ASAT	1 279,92	0,00
Augmentation ALAT	1 279,92	0,00
Augmentation phosphatase alcaline sanguine	1 198,55	0,00
Diminution de la clairance rénale	3 115,79	0,00
Pneumonite	3 019,31	0,00
Progression néoplasme	0,00	0,00
Vertige	1 279,92	0,00
Neuropathie périphérique	1 125,44	0,00

Hypertension	1 162,73	0,00
--------------	----------	------

*Il n'y a pas eu de coût attribué à Els car aucun patient n'a eu ces EI au grade 3-4 au cours de l'essai CheckMate-648.

4.5. Validation du modèle

Validation interne

Tableau 31 : SSP modélisées et observées dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	6 mois	1 an	2 ans	Médiane
Nivolumab + Chimiothérapie				
Observée (CM-648)	55%	25%	11%	6,9 mois
Modélisée (Gamma)	58%	29%	7%	7,1 mois
Chimiothérapie				
Observée (CM-648)	39%	10%	3%	4,4 mois
Modélisée (Gamma)	40%	11%	1%	4,8 mois

Tableau 32 : SG modélisées et observées dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	6 mois	1 an	2 ans	Médiane
Nivolumab + Chimiothérapie				
Observée (CM-648)	82%	58%	36%	15,4 mois
Modélisée (KM + Weibull)	82%	58%	32%	14,72 mois
Chimiothérapie				
Observée (CM-648)	72%	37%	11%	9,1 mois
Modélisée (KM + Weibull)	73%	36%	15%	8,97 mois

Validation externe

- Etude FREGAT
- L'étude de Lyu et al., 2018 est une étude rétrospective réalisée chez les patients atteints d'un CEO de stade IV traités par radiochimiothérapie versus chimiothérapie seule. Au total, 141 patients ont été inclus entre 2010 et 2015 avec 55 patients traités par radiochimiothérapie et 86 patients traités par chimiothérapie exclusivement.
- L'étude de Lee et al., 2015 est une étude phase II, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité de l'association capecitabine + cisplatine vs. capecitabine + paclitaxel en première intention chez les patients atteints d'un CEO métastatique. Au total, 94 patients ont été inclus dans l'étude (46 patients traités par capecitabine + cisplatine et 48 par capeticabine + paclitaxel)
- L'étude de Wang et al. 2013 est une étude de phase II visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du régime FOLFOX en première intention dans le traitement des patients atteints d'un CEO métastatique. Au total, 56 patients ont été inclus dans l'étude entre 2008 et 2011.

- L'étude de Qin et al., 2009 est une étude de tolérance et d'efficacité de l'association oxaliplatine + capecitabine chez des patients atteints de CEO métastatique réalisée chez 64 patients.
- L'étude de Moehler et al., 2020 est une étude phase III, randomisé et en ouvert réalisé chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde de l'œsophage non résécable, récurrent ou métastatique. Cette étude comparait l'efficacité chez ces patients du 5-FU+Cisplatine vs. 5FU+Cisplatine+Panitumumab (CFP), un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance épidermique (EGFR). Au total, 148 patients ont été inclus et randomisé (73 patients traités par 5FU+Cisplatine et 73 traités par CFP).
- L'étude de Bleiberg et al., 1997 est une étude de phase II et randomisée comparant l'efficacité du 5FU+Cisplatine versus le Cisplatine seul chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage épidermoïde avancé ou métastatique. Au total, 88 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude (44 patients traités par cisplatine et 44 par l'association 5FU+Cisplatine).

Tableau 33 : Comparaison de la SSP modélisée et rapportée dans la littérature (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Survie		6 mois	1 an	2 ans	Médiane
CheckMate-648 – chimiothérapie		39%	10%	3%	4,4 mois
SSP Modélisée		40%	11%	1%	4,8 mois
FREGAT		52,5%	24,4%	13,5%	6,4 mois (IC95% : 5,5 ; 7,36)
Lyu et al.		43%	14,9%	NR	6 mois
Lee et al.	Capecitabine + Cisplatine	39%	11%	NR	5,1 mois (IC95% : 4,0 ; 6,2)
	Capecitabine + Paclitaxel	56%	21%	NR	6,7 mois (IC95% : 4,9 ; 8,5)
Wang et al.		29%	4%	NR	4,4 mois (IC95 % : 3,1 ; 5,6)
Qin et al.		NR	NR	NR	4 mois
Moehler et al.		44%	15%	2%	5,8 mois
Bleiberg et al.		52%	34%	19%	27 semaines (6,46 mois)

Tableau 34 : Comparaison de la SG modélisée et rapportée dans la littérature (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Survie		6 mois	1 an	2 ans	Médiane
CheckMate-648- chimiothérapie		72%	37%	11%	9,1 mois
SG Modélisée		73%	36%	15%	8,97 mois
FREGAT		64%	39%	17%	9,01 mois (IC95% : 7,17 ; 11,5)
Lyu et al.		90%	43%	14%	11 mois
Lee et al.	Capecitabine + Cisplatine	76%	40%	NR	10,5 mois (IC95% : 9,2 ; 11,9)
	Capecitabine + Paclitaxel	84%	54%	NR	13,2 mois (IC95% : 9,4 ; 17,0)

Wang et al.	60%	19%	NR	7,7 mois (IC95% : 6,4 ; 9,0)
Qin et al.	89%	38%	8%	10 mois (IC95% : 8,3 ; 11,7)
Moehler et al.	66%	41%	20%	10.2 mois
Bleiberg et al.	52%	34%	18%	33 semaines (7.6 mois)

4.6. Analyse de sensibilité

Tableau 35 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes			
		Variation	Borne basse	Borne haute	Alpha	Beta	Distribution, paramètres	Justification

Population simulée et choix structurants

Age moyen	64	IC95%	54.8	73.2			Normal	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
Poids	58,01		45.85	70.17				Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Part de femmes	0,209		0,19	0,23				
Actualisation	0,025		0	0,04			Beta	
Distribution traitement 5FU+cis	0,16	±10%	0,14	0,17	NA	NA	Dirichlet	
Distribution traitement FOLFOX	0,85		0,76	0,93	NA	NA		

Paramètres efficacité et tolérance

Paramètre de forme (Gamma) SSP Nivo + Chimio	0,1989	Matrice de Cholesky	0,183	0,215	0,0122	0,0000		Permet de tenir compte de la corrélation entre les paramètres de la loi. Matrice de covariance calculée sur les données de l'essai pivot.
Paramètre d'échelle (Gamma) SSP Nivo + Chimio	-2,0919		-2,298	-1,886	0,0136	0,1469		
Paramètre de forme (Gamma) SSP Chimio	0,4323		0,413	0,451	0,0147	0,0000		
Paramètre d'échelle (Gamma) SSP Chimio	-1,3796		-1,605	-1,154	0,0169	0,1589		
Paramètre de forme (Piecewise 9M + Weibull) SG Nivo + Chimio	0,0182		-0,033	-0,004	0,0113	0,0000		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes			
		Variation	Borne basse	Borne haute	Alpha	Beta	Distribution, paramètres	Justification
Paramètre d'échelle (Piecewise 9M + Weibull) SG Nivo + Chimio	-1,4372		2,816	3,131	-0,0022	0,1252		
Paramètre de forme (Piecewise 9M + Weibull) SG Chimio	-0,0182		-0,241	-0,212	0,0113	0,0000		
Paramètre d'échelle (Piecewise 9M + Weibull) SG Chimio	2,9737		2,282	2,598	-0,0022	0,1252		
RR TTD - Nivo	1	±10%	0.9	1.1	NA	NA	Beta	Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
RR TTD - Chimio	1		0.9	1.1	NA	NA		
Part patient recevant un traitement ultérieur – Nivo	0,464		0,417	0,51	53,14	61,38		
Part patient recevant un traitement ultérieur – ChT	0,559		0,503	0,614	43,54	34,35		
Durée des traitements ultérieur (semaines) - Nivo	14,78		14,44	15,12	1890,70	0,01	Gamma	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Durée des traitements ultérieur (semaines) - ChT	14,78		14,44	15,12	1890,70	0,01		

Scores d'utilité

Utilité avant progression	0,772	IC95%	0,761	0,783	1122,24	331,44	Béta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de l'essai pivot
Utilité post-progression	0,653		0,640	0,666	874,87	464,90		
Désutilité EI - Nivo	0,086		0,077	0,094	91,33	972,78		
Désutilité EI – Chimio	0,049		0,044	0,054	95,06	1847,91		

Paramètres de coûts

Coût d'acquisition Nivo	2481,18	±10%	2233,06	2729,29	100	24,8118	Gamma	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10% de la moyenne
Coût administration – Nivo	512.74		461.46	564.01	100	5,1274		
Coût IDE – Nivo	56,44		50,796	62,084	100	0,5644		
Coût administration – 5FU+cis	512.74		461.46	564.01	100	5,1274		
Coût IDE – 5FU+cis	56,44		50,796	62,084	100	0,5644		
Coût administration – Folfox	512.74		461.46	564.01	100	5,1274		
Coût IDE – Folfox	18,64		16,77	20,50	100	0,1864		
Coût de suivi – SSP	222,33		200,1	244,6	100	2,2233		
Coût de suivi – SPP	222,33		200,1	244,6	100	2,2233		
Coût de fin de vie	3728,68		3355,81	4101,55	100	37,2868		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes			
		Variation	Borne basse	Borne haute	Alpha	Beta	Distribution, paramètres	Justification
Coût test PD-L1	113.82		102,44	125,20	100	1,1382		
Coût EI grade 3/4 – Nivo	1484.89		1336.40	1633.38	100	14,849		
Coût EI grade 3/4 – ChT	703.25		632.93	773.58	100	7,033		
Coût EI grade 1/2 – Nivo	565,60		509,04	622,17	100	5,656		
Coût EI grade 1/2 – ChT	163,25		146,93	179,58	100	1,1586		
Coût traitement ultérieur -	512.74		461,47	564,01	100	5,1274		

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

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

Estimation de la population cible

Selon les données de l'INCa, 5 445 nouveaux cas de cancer de l'œsophage ont été diagnostiqués en 2018 dont 3 224 nouveaux cas de CEO (Defossez et al.2019).

Il a été estimé que 29% des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (stade I ou IIa), soit 935 patients, 39% à un stade localement avancé (stade IIb ou III), soit 1 257 patients et 32% à un stade métastatique (stade IV), soit 1 032 patients (Then et al. 2020) ;

Parmi les patients diagnostiqués à un stade localisé, il est estimé qu'ils sont tous résécables et qu'environ 26% d'entre eux auront une récurrence à distance de leur maladie, soit 243 patients qui évolueront vers un stade métastatique (Mariette et al. 2014) ;

Parmi les patients diagnostiqués à un stade localement avancé, 46% ne seront pas éligibles à une résection tumorale (HAS Avis Keytruda 2022), soit 578 patients. Chez les patients éligibles à une résection tumorale (679 patients), 44% des patients auront une récurrence à distance de leur maladie (Shapiro et al. 2015), soit 299 patients.

Ainsi le nombre de patients atteints d'un CEO localement avancés non résécables ou métastatiques représenterait 2 152 patients par an (243 + 578 + 299 + 1032).

Une étude conduite par Bristol Myers Squibb décrit la prise en charge de 1 049 patients traités pour un cancer de l'œsophage épidermoïde (dont 78 en France). Les résultats montrent que 95% des patients souffrant d'un cancer de l'œsophage épidermoïde métastatique reçoivent une chimiothérapie en 1ère ligne de traitement.

Enfin, d'après les données disponibles issues de l'étude CheckMate-648, les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ chez 49% des patients atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique.

La population cible correspondant à l'indication de nivolumab est donc estimée à environ 1 002 patients.

5.2. Méthode et hypothèses

Tableau 36 : Durée moyenne des traitements de première ligne incluse dans l'analyse (analyse de référence, modélisation à partir de la TTD) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Durée de traitement (mois)		
	Année 1	Année 2	Année 3
Nivolumab + Chimiothérapie	6,25	1,42	0
Chimiothérapie	3,44	0.01	0

Tableau 37 : Probabilité de décès au cours du temps (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Nivolumab + Chimiothérapie	Chimiothérapie
Taux de décès en fin d'année 1	42,24%	64,51%
Taux de décès en fin d'année 2	68,6%	85,42%
Taux de décès en fin d'année 3	82,76%	93,03%

Tableau 38 : Proportion de patients qui progressent, par bras, et par année (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Nivolumab + Chimiothérapie	Chimiothérapie
Probabilité de progression en fin d'année 1	70,17%	88,60%
Probabilité de progression en fin d'année 2	74,52%	93,31%
Probabilité de progression en fin d'année 3	75,45%	94,02%

5.3. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB sont les suivants :

- Coûts d'acquisition et d'administration des traitements ;
- Coûts des traitements ultérieurs ;
- Coûts de suivi (consultation médicales, examens biologiques et d'imagerie, coût du test PDL1),
- Coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- Coûts de transport ;
- Coûts de fin de vie.

Coût du Test PDL1

En pratique courante, afin d'administrer nivolumab, les praticiens vont devoir s'assurer du statut PDL1 des patients. Si l'on ne prend pas en compte les difficultés d'implémentation du test ou d'harmonisation sur tout le territoire, l'hypothèse peut être faite que tous les patients présentant un CEO localement avancé non résécable ou métastatique éligibles à un traitement de première ligne doivent être testés pour que leur statut PDL1 et leur éligibilité à nivolumab soit déterminés.

L'ensemble des patients dont le test a démontré un score PDL1 > 1% constitue la population cible de nivolumab dans l'indication d'intérêt. Donc l'ensemble des 1002 patients qui formeront les cohortes incidentes en Année 1, 2 et 3, quel que soit leur bras, auront bénéficié d'un test PDL1.

Le coût du test PDL1 est supporté par l'assurance maladie et n'existerait pas si nivolumab n'était pas disponible. Ce coût est donc uniquement pris en compte dans le scénario « avec nivolumab », et dans les coûts de surveillance.

Ce coût a été valorisé à l'aide de l'acte correspondant disponible dans la CCAM et détaillé dans le Tableau suivant, est appliqué au premier cycle de la simulation aux patients des deux bras du modèle.

Tableau 39 : Valorisation du coût du test PD-L1 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

	Code acte	Libellé de l'acte	Coûts (€)	Coût ajusté intégré dans la modélisation
Test PD-L1	ZZQX081	Examen immunocytochimique ou immunohisto-chimique de prélèvement cellulaire ou tissulaire fixé avec 1 à 2 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps	56,00 €	56 x 2.03 = 113.82 €

En tenant compte de l'incidence du PD-L1 TPS $\geq$ 1% (49.2% des patients dans CheckMate648) : il faut donc compter 2.03 tests (1/0,492) pour détecter un patient avec un PD-L1 TPS $\geq$ 1%, soit un coût de 113.82 €.

5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 40 : Résultats désagrégés par poste de coûts et par année pour les scénarios sans et avec Nivolumab + Chimiothérapie (analyse de référence) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Années		Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario « sans Nivolumab + Chimiothérapie »					
Population rejointe		1002	1002	1002	3006
(Chimiothérapie)					
Chimiothérapie	Acquisition	- €	- €	- €	- €
	Administration	████████	████████	████████	████████
	Symptômes et EI	816 729€	816 729€	816 729€	2 450 187€
	Suivi	2 450 301€	3 321 849€	3 679 943€	9 452 094€
	Traitements ultérieurs	1 491 603€	2 049 056€	2 279 759€	5 820 418€
	Fin de vie	2 409 740€	3 190 813€	3 474 831€	9 075 384€
Total (Scénario)		████████	████████	████████	████████
Scénario « avec Nivolumab + Chimiothérapie »					
Population rejointe (Chimiothérapie)		████	████	████	████
Chimiothérapie	Acquisition	- €	- €	- €	- €
	Administration	████████	████████	████████	████████
	Symptômes et EI	418 827€	163 346€	163 346€	745 519€
	Suivi	1 307 804€	977 989€	886 370€	3 172 162€

	Traitements ultérieurs	760 718€	582 622€	527 470€	1 870 809€
	Fin de vie	1 228 967€	880 295€	783 012€	2 892 275€
Sous-total (Chimiothérapie)					
Population rejointe (Nivolumab + Chimiothérapie)					
Nivolumab + Chimiothérapie	Acquisition				
	Administration				
	Symptômes et EI	1 002 904€	1 637 395€	1 637 395€	4 277 695€
	Suivi	1 245 548€	2 754 481€	3 602 657€	7 602 686€
	Traitements ultérieurs	392 615€	881 845€	1 166 773€	2 441 234€
	Fin de vie	773 090€	1 744 679€	2 309 076€	4 826 845€
Sous-total (Nivolumab + Chimiothérapie)					
Total (Scénario)					

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

Analyses déterministes

Tableau 41 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de Nivolumab + Chimiothérapie vs. Chimiothérapie dans l'ASD de l'analyse de référence (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)

Paramètres		Impact budgétaire associé à la		Variation de l'impact budgétaire	
	Valeur de référence	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Parts de Marché – Nivolumab (Les parts de marché en Année 1, 2 et 3 varient de $\pm 10\%$)	Année 1 : Année 2 : Année 3 :			-9,95%	12,69%
Durée de traitement - Nivolumab	7,58 mois			-9,79%	10,95%
Coût administration - Nivolumab	569 €			-0,87%	2,03%
Proportions de patients recevant	56%			0,97%	0,19%

un traitement ultérieurs - Chimiothérapie					
Taux de décès - Nivolumab	Valeurs multiples	████████	████████	0,85%	0,30%
Proportions de patients recevant un traitement ultérieurs - Nivolumab	46%	████████	████████	0,31%	0,84%
Coût des EI de grade 3/4	Valeurs multiples	████████	████████	0,40%	0,76%
Coût de fin de vie	3 728 €	████████	████████	0,73%	0,43%
Durée des traitements ultérieurs	Valeurs multiples	████████	████████	0,70%	0,45%
Coût des EI de grade 1/2	Valeurs multiples	████████	████████	0,47%	0,68%
Taux de décès - Chimiothérapie	Valeurs multiples	████████	████████	0,63%	0,52%
Coût de la progression	Valeurs multiples	████████	████████	0,56%	0,59%

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS lors des réponses à l'échange technique :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (24/05/2022) ;
- Rapport technique de l'analyse d'efficience et d'impact budgétaire (24/05/2022) ;
- Version électronique du modèle économique d'efficience et d'impact budgétaire au format Excel (24/05/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 30/09/2022.
- Versions électroniques actualisées des modèles au format Excel (30/09/2022) ;
- Rapport de présentation et rapports techniques actualisés (30/09/2022) ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies des rapports techniques ;
- Annexes.

Annexe 2. Echange technique avec l'industriel

Avertissements

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

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

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

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

Les rapports techniques, les données brutes et les programmes statistiques relatifs à l'extrapolation de la survie, l'estimation des scores d'utilité, et le cas échéant les modèles d'efficience et d'impact budgétaire doivent être fournis. Les rapports techniques doivent être actualisés en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Les questions développées plus loin invitent l'industriel à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le Tableau 1.

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

Tableau 42. Principaux éléments d'attention de l'analyse économique

Choix de l'industriel	Modification attendue	Type d'analyse	Question
Comparateurs	Documentation et discussion de la composition du groupe comparateur de l'essai clinique pivot, et de l'exclusion du pembrolizumab	Référence	Q2 et Q3
Horizon temporel (HT)	Justification approfondie de l'HT choisi et réalisation de plusieurs analyses de sensibilité en scénarios pour des HT compris entre 5 et 10 ans	Référence et analyse de sensibilité	Q4 et Q43
Population simulée	Documentation et discussion de la transposabilité de la population simulée et des résultats de l'essai à la pratique courante française	Référence	Q1b et Q6
Extrapolation de la survie	Justification de la plausibilité clinique et statistique de l'approche d'extrapolation en morceaux de la survie	Référence	Q10, Q11, Q12
Effets de traitement et extrapolation	Intégration de la possibilité d'une variation de l'effet traitement du pembrolizumab au cours de l'HT choisi	Référence et scénario	Q13
Prise en compte des événements intercurrents	Documentation de la méthode d'intégration des EI	Référence	Q16 et Q17
Scores d'utilité	L'intégration des scores d'utilité et leur documentation dans le modèle est insuffisante. Justification de la méthode d'intégration des scores d'utilité : source, estimation et plausibilité des scores notamment pour l'état survie post progression (SPP).	Référence	Q19 à 22

Choix de l'industriel	Modification attendue	Type d'analyse	Question
Coûts	Utilisation de la distribution des traitements post-progression à partir de l'essai CheckMate-648	Référence	Q32
Validation	Proposition d'au moins un exercice de validation externe adapté	Référence	Q34
Analyse de sensibilité	Documentation statistique de la prise en compte du paramètre durée de traitement dans les analyses de sensibilité déterministes et probabiliste (ASD et ASP)	Référence	Q36 à Q39
AIB	Description analytique détaillée du modèle de l'impact budgétaire	Référence	Q49

ANALYSE D'EFFICIENCE

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse et analyses en sous-groupes

1. Afin de discuter de l'efficacité relative du nivolumab en association à la chimiothérapie au sein des sous-groupes :
 - a. Pouvez-vous présenter et analyser les forrest plot pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) au sein des sous-groupes ?
 - b. **Pouvez-vous discuter l'éventuelle hétérogénéité de l'effet du traitement selon la région géographique d'origine des patients ?**

Comparateurs

2. **Le bras contrôle de l'essai CheckMate-648 ne semble pas correspondre au traitement le plus utilisé en pratique courante française à savoir le FOLFOX (environ 70% d'utilisation dans FREGAT) :**
 - a. Pouvez-vous expliquer le choix d'un tel groupe contrôle dans l'essai CheckMate-648 ?
 - b. Pouvez-vous préciser sur quels critères cliniques se fondent le choix de la composition des protocoles de chimiothérapie en pratique courante ?
3. Il est indiqué que parmi les patients TPS $\geq 1\%$, une grande majorité étaient CPS ≥ 10 (61%) dans l'essai CheckMate-648 :
 - a. Pouvez-vous discuter davantage du positionnement du nivolumab par rapport au pembrolizumab au sein de ce sous-groupe CPS ≥ 10 ?
 - b. Pouvez-vous davantage discuter la faisabilité et la pertinence méthodologique d'une comparaison indirecte au sein de ce sous-groupe ?
 - c. Dans le tableau 22 (page 52 du rapport technique), le second argument justifiant les limites de l'option 3 n'est pas clair (« nécessité d'utiliser des données incluant potentiellement des patients TPS $\geq 1\%$, ne correspondant pas à la population de l'AMM et de la demande de remboursement »). Pouvez-vous apporter des précisions ?

Horizon temporel

4. Pouvez-vous davantage justifier le choix de l'horizon temporel de 10 ans au regard du pronostic défavorable du cancer de l'œsophage épidermoïde (CEO) dans l'indication visée ?

Explication : dans l'annexe 1 du compte rendu du comité scientifique il est indiqué « les experts estiment que très peu de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage survivent jusqu'à 2 ans et qu'aucun n'atteint 5 ans ».

Par ailleurs, la justification actuelle reste largement dépendante des hypothèses retenues pour l'extrapolation en analyse de référence.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Serait-il possible de mobiliser d'autres sources de données (cohorte, accès précoce) pour discuter la transposabilité de la population d'analyse à celle de la population française dans l'indication visée ?
6. **En lien avec la question 1b, pouvez-vous discuter davantage de la transposabilité de la population simulée à celle de la population française au regard de la forte proportion de patients asiatiques dans l'essai (>70%) ?**
7. Dans le tableau 7 du rapport technique (page 31), le nombre de patients ayant un score ECOG > 1 dans la population totale de l'étude FREGAT (n=225), ne correspond pas à l'information indiquée dans la figure 5 (critère 3, n= 56 patients). Pouvez-vous indiquer la proportion correcte de patients ayant un score ECOG > 1 dans FREGAT ?
8. Dans le tableau 7 du rapport technique (page 31), il est indiqué que 216 patients ont reçu un traitement actif systémique dans la population totale de l'essai FREGAT. Pouvez-vous expliquer pourquoi ce nombre est réduit à 174 patients dans le tableau 12 ?

Extrapolation des données de survie

9. **Pouvez-vous analyser et présenter graphiquement les courbes de survie (SG et SSP) spécifiques aux chimiothérapies les plus fréquentes dans l'étude FREGAT (à savoir le 5-FU et le FOLFOX). Il est attendu de discuter de l'impact sur les résultats d'une modélisation de la survie à partir du bras comparateur de l'étude CheckMate-648 qui ne représente pas l'option la plus utilisée en France.**
10. **Pouvez-vous réaliser un test de Chow, dans les deux bras séparément, pour :**
 - a. **identifier la date de rupture de tendance des données de survie (SG et SSP) ?**
 - b. **et justifier le recours à une modélisation par morceaux ?**
11. Concernant le modèle en « morceaux » retenu pour l'extrapolation de la SG, pouvez-vous apporter un rationnel clinique justifiant la rupture de tendance à 6 et 9 mois ?
12. **Le choix du point dans le temps pour la rupture de tendance à considérer pour la modélisation doit se fonder sur un arbitrage entre l'ajustement statistique et visuel des modèles obtenus et le nombre de patientes encore à risque au moment de la rupture de tendance. Pouvez-vous :**
 - a. **préciser le nombre de patients à risques pour chaque point de changement de tendance identifié ?**
 - b. **et considérer en analyse de référence le choix de la rupture de tendance le plus robuste, c'est-à-dire celui qui conserve encore suffisamment de patients risques ?**
13. Une hypothèse de persistance de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel est considérée dans la modélisation.

- a. Au regard de la durée de l'horizon temporel et compte tenu de la durée de suivi de l'essai, il est attendu de justifier la rémanence de l'effet traitement à partir de données cliniques sur la physiopathologie et la pharmacocinétique du nivolumab ?
- b. Sans argumentation robuste, l'intégration d'une variation de l'effet du traitement au cours du temps est attendue en analyse de référence ? Il est également attendu de présenter des analyse(s) de sensibilité en scénarios en vous référant notamment aux recommandations du guide méthodologique (page 57) ?

Explication : le raisonnement présenté dans le rapport technique pour justifier l'absence de modélisation de l'effet traitement n'est pas convainquant (page 83-84 et 90). La décroissance des courbes s'explique plutôt par une diminution du nombre de patients encore à risque dans chacun des groupes.

Intégration des données cliniques

14. Pouvez-vous expliquer pourquoi la courbe de TTD du groupe nivolumab + chimiothérapie dépasse 24 mois (figure 38 page 87) ? Une discussion sur la durée de traitement en pratique courante est attendue.
15. Pouvez-vous expliquer comment est pris en compte la durée de traitement du FOLFOX dans la modélisation ?

Intégration des données de tolérance

16. Pouvez-vous présenter la proportion d'EI intégrée dans le modèle par rapport à l'ensemble des EI observés dans l'essai ? Il est attendu une discussion sur la pertinence du seuil de 10% et son impact sur les résultats du modèle, comparativement à l'utilisation d'un seuil plus conservateur (i.e. $\leq 5\%$).

Explication : la sélection du seuil en fonction de la disponibilité des données pour le FOLFOX n'est pas un argument suffisant. L'analyse de référence devrait être modifiée en fonction des éléments apportés.

17. Pouvez-vous confirmer et documenter si l'occurrence des EI, est prise en compte dans la modélisation ? Une discussion est attendue sur l'occurrence des EI au cours du temps pour chacun des traitements considérés, sa prise en compte (au cours du 1er cycle ou au cours de plusieurs cycles) et son impact sur les résultats du modèle (qualité de vie, coût, RDCR).

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

D'une manière générale, la section portant sur la mesure et la valorisation des utilités devrait présenter les résultats issus de la littérature, les sources des données utilisées pour estimer les scores d'utilité associés aux états de santé, les méthodes d'estimation des scores d'utilités et leur intégration dans le modèle. Une mise à jour de la structure de cette section est attendue.

18. Pouvez-vous préciser pourquoi le questionnaire EQ-5D-5L n'a pas été administré dans l'essai ?
19. Il existe un décalage de plusieurs mois entre l'extraction des données d'efficacité (cut off du 04/10/2021), et les données de qualité de vie (18/01/2021). Pouvez-vous préciser :
 - a. les conséquences de l'impact de ce décalage sur la modélisation d'une manière générale (e.g. états de santé du modèle) ?
 - b. l'impact sur l'estimation des scores d'utilité en particulier dans l'état SPP ?

- c. **Si des données au dernier cut-off sont disponibles (04/10/2021), ces dernières devraient être intégrées dans l'analyse de référence.**
20. Pouvez-vous mettre à jour le tableau 28 en ajoutant la répartition des patients correspondant à chaque visite de suivi ?
21. **Dans le rapport technique (page 43), il est mentionné que « La qualité de vie a également été mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (VAS, Visual Analogue Scale) validée du questionnaire EQ-5D ». Cette phrase est source de confusion. La valorisation des scores d'utilité EQ-5D-3L devrait être faite selon la matrice de pondération française (Chevalier et al, 2013). Les détails justifiant l'utilisation de cette matrice de pondération devraient être fournis.**
22. **Il est mentionné dans le rapport technique (page 91) qu'un modèle de régression à effets mixtes a été ajusté aux mesures de la qualité de vie des patients afin de modéliser l'évolution de la qualité de vie des patients dans chaque état de santé (SSP,SPP), ainsi qu'en fonction du bras de traitement. Pouvez-vous :**
- fournir l'équation du modèle estimé et la description des variables incluses dans ce modèle (fournir également le programme statistique) ?**
 - présenter les modèles (avec bras de traitement et sans bras de traitement) ? Les estimations du modèle le plus robuste devraient être incluses dans l'analyse de l'efficacité.**
23. Pouvez-vous expliquer pourquoi dans le tableau 39 page 92 présentant les valeurs d'utilité par état de santé et bras de traitement, les utilités du groupe nivolumab + chimiothérapie sont inférieures à celle des chimiothérapies seules ?
24. Pouvez-vous compléter la phrase (page 92) : « Il faut également noter que les scores d'utilité du bras nivolumab + chimiothérapie... » ?
25. Pouvez-vous vérifier que les valeurs des désutilités extraites de la littérature correspondent aux EI d'intérêt et/ou spécifique aux interventions comparées dans l'essai pivot ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

26. Dans le cadre d'un dépôt en mai 2022, il est attendu que les coûts soient convertis dans l'année en cours soit 2022 et non 2021. Pouvez-vous ajuster ces coûts en fonction de l'inflation sur l'année 2022 (en utilisant les taux mensuels disponibles à date) ou justifier que le changement n'a pas d'impact attendu ?
27. Pouvez-vous préciser dans le rapport la méthode de calcul du coût d'acquisition et d'administration du FOLFOX (posologie, fréquence d'administration ect...) ? Dans le comité scientifique il est précisé page 2 « les experts ont reconnu le fait d'utiliser l'association OPDIVO+FOLFOX en pratique réelle, avec une adaptation de la posologie en fonction de la fréquence d'administration du FOLFOX plutôt que le 5FU+cisplatine » de quelle adaptation posologique s'agit-il ?
28. Deux protocoles (FOLFOX et 5-FU + cisplatine) nécessitent des séances de perfusion continue à domicile avec une surveillance et un retrait effectué par un(e) IDE libéral(e). Il est attendu plus de précisions concernant l'intégration de ce coût d'administration à domicile sur les points suivants :
- Pouvez-vous préciser la proportion de patients qui seront traités à domicile au-delà de la 1ère injection en HDJ ?
 - Pouvez-vous préciser les modalités d'administration de ces protocoles, en cas d'association avec le nivolumab après la 1ère injection en HDJ ?

29. Dans le Tableau 49 du rapport technique, pouvez-vous préciser le taux de sondage des GHM considérés et indiquer si les coûts ENC ou les tarifs ont été appliqués ?
30. Pouvez-vous fournir une présentation détaillée de l'étude de Mickisch et al. 2010 utilisée pour documenter les coûts de prise en charge des EI de grade 1-2 ?
- 31. Pouvez-vous comparer la distribution des traitements administrés en post-progression dans l'essai à celle de l'étude FREGAT et discuter de leur représentativité ? Les données de SG étant estimées à partir de l'essai, une analyse cohérente entre les données d'efficacité et des coûts est à privilégier.**
32. Pouvez-vous vérifier, le cas échéant corriger, le coût par cycle d'administration des régimes de chimiothérapies, présenté dans le tableau 59 page 110 ?

VALIDATION

- 33. La validation des résultats du modèle est insuffisante, compte tenu du fait que les sources de données présentées n'ont pas évalué uniquement du 5-FU et proposent un exercice de validation de la SSP/SG inférieur ou égal 2 ans. Il est attendu un exercice de validation externe du modèle avec toutes sources jugées pertinentes en particulier pour le groupe « chimiothérapie » ;**

Une présentation des sources de données, et une discussion de la comparabilité de leurs populations à celles de la population simulée est attendue.

Explication : le compte-rendu du comité scientifique mentionne page 1 « la possibilité d'utiliser les bras contrôles observés dans d'autres essais cliniques dans le cancer de l'œsophage chez des patients traités par 5-FU + sels de platine en tant que comparateur et comme validation externe ».

PRESENTATION DES RESULTATS

34. En plus de la présentation globale des résultats, pouvez-vous interpréter les résultats correspondant à chaque état du modèle ? En particulier, pouvez-vous comparer les résultats correspondant aux états de santé : SSP et SPP ? Pouvez-vous présenter les simulations de l'évolution des états des patients (i.e. les traces de Markov) ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

- 35. Pouvez-vous utiliser les bornes inférieures et supérieures des intervalles de confiance (IC) pour les paramètres dont les IC sont disponibles dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (ex. les IC de certaines variables telles que l'âge et les EI peuvent être calculées dans l'essai clinique pivot) ?**
- 36. Dans le rapport (tableau 68, page 120), il est mentionné que la matrice de Cholesky a été prise en compte dans l'analyse de sensibilité déterministe (ASD) des paramètres de survie. Des détails sur cette intégration statistique et sur la façon dont les données de survie ont été intégrées en ASD et en analyse de sensibilité probabiliste (ASP) sont attendues.**
- 37. Des détails sur l'intégration de la durée de traitement dans l'ASD et l'ASP sont attendues.**
- 38. Si l'analyse de référence intègre une utilité indépendante du traitement, il semble incohérent de présenter dans les résultats de l'ASD les paramètres d'utilité par état de santé et par traitement (tableau 82 page 133 et graphique de Tornado 44 page 134). Une**

vérification rigoureuse de la programmation du modèle et une actualisation du graphique de Tornado et du rapport technique sont attendues.

39. Pouvez-vous fournir les paramètres des différentes distributions statistiques associées aux variables intégrées dans l'analyse probabiliste (ex. paramètres des distributions beta) ?
40. Pouvez-vous préciser la signification du terme « Aval » utilisé dans la description des paramètres portant sur les coûts dans le tableau 68 du rapport technique de l'efficience ?
41. 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 ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ? Pouvez-vous présenter les résultats probabilistes et actualisés du modèle (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en € /années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?
42. En lien avec la question 4 sur l'horizon temporel, pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité en scénario correspondant à plusieurs horizons temporels (1 an, 3 ans, 5ans, 6 ans, 7 ans, 8 ans, 9 ans) ?
43. Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité en scénario en scénario excluant les EI de grade 1-2 ?

ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

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.

Horizon temporel

44. Pouvez-vous justifier davantage le choix d'un horizon temporel de 3 ans ?

Population cible et population rejointe

45. Pouvez-vous justifier davantage l'hypothèse selon laquelle la population incidente dans le modèle serait constante sur l'ensemble de l'horizon temporel ?

Scénarios de l'AIB comparés

46. Il est attendu une mise à jour des scénarios de l'AIB comparés si les comparateurs de l'analyse de l'efficience sont actualisés.

Parts de marché

47. La figure 3 (page 24) semble suggérer trois phases de pénétration du nivolumab dans le marché. Pouvez-vous :
 - a. argumenter davantage les prévisions des parts de marché correspondant à chaque phase ?
 - b. argumenter le point de croisement des prévisions de dépenses associées aux scénarios de l'AIB ?

Modélisation

48. Pouvez-vous préciser et décrire analytiquement le type du modèle de l'AIB retenu (i.e. schéma illustrant l'évolution des types de cohortes retenues) ?

Coût

49. En pratique, pouvez-vous apporter des précisions sur les modalités de réalisation du test PD-L1 chez les patients atteints de CEO ? Et pouvez-vous justifier la pondération du coût du test uniquement par la proportion de patients de novo-métastatiques rapportées dans l'essai (i.e. 57%) ?
50. Pouvez-vous vérifier que tous les coûts associés aux ressources ont été valorisés conformément à la perspective adoptée (i.e. prise en compte de la franchise) ?

Analyse de sensibilité

51. Pouvez-vous présenter les sources des données des paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité (tableau 33, page 45) ?
52. Pouvez-vous intégrer les paramètres épidémiologiques mentionnés dans l'estimation de la population cible ?
53. Serait-il possible de proposer d'autres analyse de sensibilité en scénario sur les parts de marché ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Estimation de la population cible	25
Figure 2 : Comparaison de la SG dans la cohorte FREGAT et le bras chimiothérapie de l'étude CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	36
Figure 3 : Comparaison naïve de la SG des patients traités par FOLFOX et 5FU+Cisplatine dans FREGAT et du bras chimiothérapie dans CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	36
Figure 4 : Comparaison naïve de la SSP des patients traités par FOLFOX et 5FU+Cisplatine dans FREGAT et du bras chimiothérapie dans CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	37
Figure 5 : Survie globale FOLFOX vs. 5FU+cisplatine dans l'étude de Conroy et al. (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	38
Figure 6 : SSP selon le type de fluoropyrimidine (haut) et de sel de platine (bas) dans l'étude de Cunningham et al. (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	39
Figure 7 : Résidus de Schoenfeld de la SSP de l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	39
Figure 8 : Courbes log-cumulés des risques de progression dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	40
Figure 9 : Résultats du test de Chow pour la SSP des bras de l'étude CheckMate 648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	40
Figure 10 : Extrapolation paramétrique sur la totalité du suivi de la SSP du bras chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	41
Figure 11 : Extrapolation paramétrique sur la totalité du suivi de la SSP du bras nivolumab + chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	42
Figure 12 : Résidus de Schoenfeld de la SG de l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	42
Figure 13 : Courbes log-cumulés des risques de décès dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	43
Figure 14 : Résultats du test de Chow pour la SG des bras de l'étude CheckMate 648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	43
Figure 15 : Extrapolation paramétrique de la SG du bras chimiothérapie par morceaux à 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	44
Figure 16 : Extrapolation paramétrique de la SG du bras nivolumab + chimiothérapie par morceaux à 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	44
Figure 17 : SG et SSP dans l'analyse de référence pour les bras nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	45
Figure 18 : TTD dans l'essai CheckMate-648 pour les patients TPS $\geq$ 1% (gel de base : octobre 2021) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	47

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5 : Description de l'étude de la cohorte FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	32
Tableau 6 : Prise en charge en première intention – FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	33
Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des patients des études CheckMate-648 et Keynote-590 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	34
Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai CheckMate-648 et l'étude FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	35
Tableau 9 : Comparaison de la survie globale des patients du bras comparateur dans CheckMate-648 vs. FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	37
Tableau 10 : Effectifs à risque pour la SSP des bras de l'essai CheckMate 648 au cours du temps (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	40
Tableau 11 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	41
Tableau 12 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras nivolumab + chimiothérapie (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	42
Tableau 13 : Effectifs à risque pour la SG des bras de l'essai CheckMate 648 au cours du temps (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	43
Tableau 14 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras chimiothérapie après 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	44
Tableau 15 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras nivolumab + chimiothérapie après 9 mois (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	45
Tableau 16 : Fréquence des événements indésirables modélisées (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	45
Tableau 17 : Traitements ultérieurs rapportés dans l'étude CM-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	48
Tableau 18 : Prise en charge en cas de progression – FREGAT (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	48
Tableau 19 : Proportions de patients ayant répondu aux questionnaires EQ-5D-3L dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	49
Tableau 20 : Critères d'ajustement des deux modèles statistiques testés (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	50

Tableau 21 : Valeurs d'utilité par état de santé et bras de traitement issus de l'essai CheckMate-648 (Scénario 5) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	50
Tableau 22 : Données de désutilités liées aux EI de grade 3-4 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	50
Tableau 23 : Valorisation du coût d'administration d'une séance de chimiothérapie par le GHM 28Z07Z (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	51
Tableau 24 : Cout de surveillance et de retrait des chimiothérapies à domicile par un(e) infirmier(e) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	52
Tableau 25 : Fréquence d'utilisation des ressources identifiées dans les guides ALD (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	52
Tableau 26 : Valorisation de coût des actes biologiques (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	52
Tableau 27 : Valorisation des forfaits liés aux actes biologiques (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	53
Tableau 28 : Valorisation du coût des actes techniques (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	53
Tableau 29 : Valorisation du coût des consultations médicales (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	53
Tableau 30 : Synthèse des coûts des évènements indésirables de grade 1-2 et de grade 3-4 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	53
Tableau 31 : SSP modélisées et observées dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	55
Tableau 32 : SG modélisées et observées dans l'essai CheckMate-648 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	55
Tableau 33 : Comparaison de la SSP modélisée et rapportée dans la littérature (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	56
Tableau 34 : Comparaison de la SG modélisée et rapportée dans la littérature (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	56
Tableau 35 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	57
Tableau 36 : Durée moyenne des traitements de première ligne incluse dans l'analyse (analyse de référence, modélisation à partir de la TTD) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	60
Tableau 37 : Probabilité de décès au cours du temps (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	61
Tableau 38 : Proportion de patients qui progressent, par bras, et par année (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	61
Tableau 39 : Valorisation du coût du test PD-L1 (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	62

Tableau 40 : Résultats désagrégés par poste de coûts et par année pour les scénarios sans et avec Nivolumab + Chimiothérapie (analyse de référence) (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	62
Tableau 41 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de Nivolumab + Chimiothérapie vs. Chimiothérapie dans l'ASD de l'analyse de référence (source : rapport de l'industriel de septembre 2022)	63
Tableau 42. Principaux éléments d'attention de l'analyse économique	66

Références bibliographiques

Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ.* févr 2013;14(1):57-66

Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2014;15(3):305-14.

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 3 janv 2008;358(1):36-46.

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Synthèse Saint-Maurice: Santé publique France. 2019;

FREGAT. Real-World Data analyses of gastroesophageal cancers using FREGAT. *Observational Study CA209-67C.* 2021

HAS. Avis Keytruda du 15 décembre 2021 - KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Lee SJ, Kim S, Kim M, Lee J, Park YH, Im YH, et al. Capecitabine in combination with either cisplatin or weekly paclitaxel as a first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase II study. *BMC Cancer.* 14 oct 2015;15:693.

Li Q, Wen F, Zhou C, Qiu M, Liu J, Chen J, et al. Prospective randomized phase II study of FOLFIRI versus FOLFOX7 in advanced gastric adenocarcinoma: a Chinese Western Cooperative Gastrointestinal Oncology Group Study. *Oncotarget.* 9 juin 2017;8(58):97890-9.

Lyu J, Li T, Wang Q, Li F, Diao P, Liu L, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for stage IV esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective controlled study. *Radiat Oncol.* 26 nov 2018;13:233.

Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 10 août 2014;32(23):2416-22.

Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer.* 5 janv 2010;102(1):80-6.

Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC, Brenner B, Meiler J, Ettrich TJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol.* févr 2020;31(2):228-35.

Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M. ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology.* 2022.

Qin TJ, An GL, Zhao XH, Tian F, Li XH, Lian JW, et al. Combined treatment of oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic esophageal squamous cell cancer. *World J Gastroenterol.* 21 févr 2009;15(7):871-6.

Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* sept 2015;16(9):1090-8.

Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil

and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. Br J Cancer. 6 juin 2005;92(11):1976-83.

Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 28 août 2021;398(10302):759-71

Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. World J Oncol. avr 2020;11(2):55-64.

Wang J, Chang J, Yu H, Wu X, Wang H, Li W, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell carcinoma of esophagus. Cancer Chemother Pharmacol. avr 2013;71(4):905-11.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC/BIC	Akaike Information Criteria / Bayesian Information Criteria
AJG	Jonction gastro-œsophagienne
AV	Année de vie
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEO	Cancer épidermoïde de l'œsophage
CPS	Score positif combiné
EI	Évènement indésirable
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de santé
IPC	Indice de prix à la consommation
KM	Kaplan-Meier
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SSP	Survie sans progression
TPS	Score de proportion tumorale
TTD	Time-to-treatment discontinuation (i.e Temps jusqu'à arrêt de traitement)

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

