

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Avis économique OPDIVO (BRISTOL MYERS SQUIBB) - ECO-EFFI 559

M^{me} PARIS.- On passe à OPDIVO.

Une chef de projet, pour la CEESP.- L'évaluation soutient une demande d'inscription de OPDIVO sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indications. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue en avril 2022 dans l'indication suivante : en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine de sels de platine en première ligne d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancée non résécable récurrente métastatique dont les cellules expriment le PDL-1 au seuil ≥ 1 %.

Dans l'indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

La population estimée à 1 002 patients par an, avec un chiffre d'affaires à deux ans de [REDACTED] pour un prix de vente de 2 481,18 euros par flacon.

Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients.

C'est le troisième dossier que la CEESP évalue dans le cancer de l'œsophage, bien que les différentes indications ne soient pas totalement superposables, tant en termes d'histologie avec l'adénocarcinome, de la jonction gastro-œsophagienne, mais aussi en termes de biomarqueurs et de seuil d'expression du PD-L1.

Dans les essais évaluant KEYTRUDA, le biomarqueur était le CPS et dans les essais évaluant OPDIVO, le biomarqueur était le TPS, avec des différences qu'on a pu aborder en GT Eco.

Le cancer de l'œsophage est un des cancers les plus agressifs qui alterne énormément la qualité de vie du fait de l'impact sur l'état nutritionnel des patients. Pour les patients qui peuvent le supporter, la prise en charge repose sur la chimiothérapie, principalement le 5-FU cisplatine ou le FOLFOLX. Récemment, le KEYTRUDA a obtenu une AMM dans l'indication présentée sur le slide. KEYTRUDA est désormais une option chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage avancé avec une expression CPS ≥ 10 . À ce titre, le KEYTRUDA devient un comparateur pertinent de OPDIVO chez les patients qui seraient à la fois CPS ≥ 10 et TPS ≥ 1 %.

La demande de remboursement repose sur l'essai CHECKMATE-648, étude randomisée en ouvert multicentrique qui a comparé le nivolumab/5-FU cisplatine versus le 5-FU cisplatine. L'essai comprenait un troisième bras qui ne sera pas décrit puisqu'il ne fait pas l'objet de la demande

d'AMM. L'essai inclut 645 patients, dont environ 49 % présentant un TPS ≥ 1 %. Ce sont ces données qui sont modélisées dans le modèle, en accord avec la demande de remboursement.

Au niveau des critères, il y avait un co-critère de jugement principal qui combinait la surveillance en progression et la survie globale. Au *cut-off* de novembre 2021, la médiane de survie sans progression de nivolumab/chimiothérapie était de 6,9 mois versus 4,4 mois pour la chimiothérapie. Pour la survie globale, le hazard ratio était de 0,54, avec une survie globale médiane de nivolumab/chimiothérapie de 15,4 mois versus 9,1 mois pour la chimiothérapie, ce qui correspondait à un gain de 6,3 mois en survie globale médiane.

En termes de tolérance, le groupe expérimental était associé à un profil de toxicité plus important avec 73 % de grade 3-4 versus 56 % pour le groupe chimiothérapie.

Sur les choix structurants, la population d'analyses était conforme et correspondait à la demande d'AMM et aux données mobilisées dans l'essai CHECKMATE-648. L'industriel a présenté une étude coût-efficacité et coût-utilité avec une perspective collective restreinte au système de santé. Un horizon temporel sept ans a été sélectionné, avec un taux d'actualisation de 2,5 %.

Pour les interventions comparées, il y a plusieurs points importants dans ce dossier. Le modèle compare nivolumab/5-FU cisplatine versus un bras comparateur mixte qui regroupe les protocoles 5-FU cisplatine/FOLFOX. Ce mix de chimiothérapie permet de prendre en compte 77 % de la prise en charge actuelle française selon la cohorte FREGATE. Les alternatives qui peuvent être administrées en France sont utilisées dans des proportions faibles, moins de 5 %, et sont majoritairement incluses dans les GHS.

Pour modéliser ce bras mixte de chimiothérapie, des hypothèses ont dû être faites pour modéliser l'efficacité et la tolérance. Ces aspects ont été présentés au GT Eco.

En termes d'efficacité, une hypothèse d'équivalence d'efficacité a été faite entre le 5-FU cisplatine et le FOLFOX sur la base des données de la littérature. L'industriel a très bien justifié ces aspects. Cela a permis à l'industriel de modéliser l'efficacité du groupe comparateur mixte par les données observées dans l'essai CHECKMATE-648 pour le groupe contrôle.

Les données de tolérance du 5-FU cisplatine sont issues de l'essai CHECKMATE-648 et pour le FOLFOX, les données sont issues de la littérature.

Les taux d'incidence des événements ont été pondérés par la distribution des traitements de ces deux chimiothérapies observés dans FREGATE.

Ce raisonnement a été jugé convenable.

Le deuxième point important, c'est le fait que nous avons accepté, dans le cadre de ce dossier, l'exclusion du KEYTRUDA de l'analyse de référence, dans la mesure où les deux immunothérapies faisaient l'objet d'un développement concomitant, qu'il y avait un certain nombre de différences en termes de libellés d'AMM et de populations, ainsi que plusieurs biais dans la réalisation de la comparaison indirecte. Cette analyse est cohérente avec les précédents dossiers que la commission a pu voir où aucune réserve n'a été émise sur l'absence d'inclusion de l'autre immunothérapie. C'est le seul dossier, c'est important de le souligner, qui a essayé d'intégrer le KEYTRUDA dans l'analyse. Au vu d'un certain nombre d'éléments que l'industriel a soulignés et qui ne permettaient pas d'avoir des résultats robustes, l'industriel a fait le choix de le présenter uniquement dans une analyse complémentaire. Vu les biais importants, ces résultats ne sont mis en avant ni dans l'avis, ni dans les conclusions.

La structure du modèle était acceptable. C'était un modèle de survie partitionnée. Les méthodes d'extrapolation de la survie étaient globalement bien détaillées et suivaient les recommandations en vigueur.

Pour la survie sans progression, l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas validée. Un modèle indépendant a été adopté. Une distribution gamma a été utilisée pour extrapoler les données des deux bras. Dans le cadre de la survie sans progression, la distribution a été ajustée sur l'ensemble des données disponibles, donc sur la totalité du suivi. Cette extrapolation a été appliquée dès T0. On peut dire que c'est une extrapolation classique. C'est ce que l'on voit généralement. C'est une extrapolation *one shot* ou d'un seul coup. On l'a mis en avant par rapport à ce qui a été fait pour la survie globale.

L'hypothèse des risques proportionnels n'était pas vérifiée également, modèle indépendant, mais cette fois-ci l'industriel, pour la survie globale et un certain nombre de raisons qu'il a détaillées dans son dossier, a fait une modélisation en morceaux :

- De zéro à neuf mois : il a utilisé les données brutes, les courbes de Kaplan-Meier. C'est pour cela que la courbe n'est pas lisse.
- De neuf mois jusqu'à la fin de l'horizon temporel : une distribution a été appliquée, mais elle n'a pas été ajustée sur l'intégralité des données, sur toutes les données de Kaplan-Meier, mais uniquement sur les données disponibles après neuf mois, uniquement sur la fin de la courbe de Kaplan-Meier.

Cela entraîne une problématique dans ce cas-là. Au moment où les données sont ajustées sur la fin de la courbe de Kaplan-Meier, neuf mois, moins de la moitié des patients sont encore à risque,

en l'occurrence vivants, dans le groupe mixte de chimiothérapie. À neuf mois, 73 patients sont encore en vie, ce qui peut entraîner des problématiques sur la robustesse de cette méthode.

On a souhaité proposer une réserve mineure sur cet aspect puisqu'on a regretté le manque de discussions et d'autres alternatives pour modéliser la survie globale. Une première solution aurait pu être de tester la même approche et au lieu d'utiliser neuf mois, utiliser un point plus avancé, de six mois par exemple, sur lequel plus de patients sont encore en vie. Le deuxième point aurait été d'appliquer également la même méthode, une extrapolation en morceaux avec Kaplan-Meier jusqu'à un certain point, puis une distribution qui aurait été ajustée non pas sur les données restantes après le point, mais sur l'intégralité du suivi. Ainsi, on conserve la totalité du nombre de patients à risque dans l'essai.

En termes de données de qualité de vie, c'est classique. La source de données, c'est l'essai CHECKMATE-648 dans lequel questionnaire EQ-5D-3L a été administré aux patients, puis une matrice de préférence française a été utilisée pour convertir les données en score français en valeur française et les désutilités associées aux événements indésirables sont issues de la littérature dans d'autres pathologies.

On propose une réserve mineure avec l'intitulé suivant : Le déclin dans le temps du taux de collecte du questionnaire EQ-5D, en particulier dans l'état de survie post-progression et l'absence de prise en compte de méthodes d'imputation des données manquantes, n'a pas été suffisamment discuté.

Il y a un deuxième aspect sur la qualité de vie. De manière classique, un modèle mixte à mesure répétée a été utilisé pour estimer les scores d'utilité. Ce qu'on a regretté dans ce dossier, c'est que l'industriel dit qu'il a fait quatre modèles, n'en présente que trois et *in fine*, il n'en teste que deux. On regrette la documentation insuffisante de la méthode utilisée pour estimer les scores d'utilité, avec à la fois un manque de description des modèles identifiés et le choix du modèle utilisé en analyse de référence qui repose uniquement sur les critères AIC BIC sans présentation des résultats de la régression. On propose une réserve mineure sur cet aspect.

On passe au résultat de l'analyse de référence sur un horizon temporel de sept ans et selon les choix méthodologiques adoptés par l'industriel. Le RDCR de 5-FU cisplatine/chimiothérapie est de 134 706 euros par QALY versus le mix de chimiothérapie.

Pour les analyses de sensibilité, on a présenté tous ces éléments lors du GT Eco. Je vais seulement insister sur la réserve importante proposée concernant l'intégration de la durée de traitement dans les analyses de sensibilité probabilistes. Elle n'est pas adaptée dans la mesure où les

statistiques descriptives étaient disponibles dans l'essai CHECKMATE-648 et auraient pu permettre le test de l'incertitude d'une manière plus adaptée.

Pour l'analyse critique de l'impact budgétaire, les choix structurants étaient classiques et ne posaient pas de problèmes particuliers. C'était un modèle d'impact budgétaire de type incident.

Il y a deux aspects sur lesquels nous allons insister aujourd'hui :

- La population incidente a été supposée stable de l'année une à l'année trois. Pour faire suite à un commentaire lors du GT Eco, effectivement, l'industriel a présenté un scénario dans lequel il faisait diminuer l'incidence en année deux et trois et l'impact budgétaire diminuait de moins de 2 %.
- Les parts de marché. L'industriel a estimé des projections de parts de marché sur la base d'hypothèses internes, avec une prise de marché à un an de ■■■■ et en année deux et trois, un pic à ■■■■ qui reste stable.

Nous avons regretté, c'est pourquoi nous proposons une réserve mineure, l'absence d'analyse de sensibilité en scénario associée à la fois à des rythmes de diffusion différents, notamment moins important concernant les parts de marché de nivolumab/chimiothérapie.

Les catégories de coûts dans l'analyse d'impact budgétaire étaient similaires à ceux de l'analyse d'efficience. On souhaitait mettre l'accent sur les coûts du test PD-L1. En termes de méthode de valorisation, la démarche a été jugée correcte. En termes d'intégration également, l'industriel a uniquement intégré les coûts du test dans le scénario avec nivolumab, puisque c'est l'introduction de nivolumab sur le marché qui provoque la réalisation du test PD-L1.

En revanche, nous avons regretté le manque de documentation en termes de modalités de réalisation du test en pratique courante. Ce qui est fait dans le modèle actuellement, c'est l'intégration d'un coût de tests PD-L1 chaque année, et non uniquement pour les patients incidents à l'initiation du traitement, ce qui est susceptible de surestimer, dans une mesure faible, l'impact budgétaire. On propose une réserve mineure sur cet aspect.

Pour finir sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, sur trois ans, l'impact budgétaire est estimé à ■■■■ d'euros pour le traitement de ■■■■ patients par la stratégie nivolumab/chimiothérapie, ce qui correspond à une augmentation de 273 % des dépenses de l'Assurance maladie.

Les analyses de sensibilité ont été bien réalisées et permettaient une analyse correcte.

Je vous propose de passer à la conclusion.

En ce qui concerne la conformité méthodologique, on rappelle la réserve importante et son libellé.

En ce qui concerne l'efficacité, on rappelle différents résultats, les différentiels de coûts de QALY et d'années de vie gagnées, avec la présentation du RDCR.

On a souhaité mettre en avant dans le RDCR, au vu des données utilisées, le RDCR de nivolumab/5-FU cisplatine versus le mix de chimiothérapie.

On met en avant que le principal paramètre qui fait varier le RDCR, c'est la durée de traitement. Lorsque la durée de traitement est modélisée jusqu'à progression, le RDCR augmente de 15 %. Toutefois, il est important de comprendre que ce scénario simule uniquement une augmentation des coûts, sans modéliser le bénéfice associé. C'est un scénario extrême que nous avons souhaité mettre en évidence.

Pour conclure, on présente les quelques scénarios qui font varier fortement la RDCR.

Pour l'impact budgétaire, on reprend les résultats tels qu'ils sont classiquement représentés dans les avis, ainsi que les résultats pour les variations des bornes $\pm 10\%$ sur les parts de marché ou la population cible.

Nous passons à la conclusion de la commission. Le premier *bullet point* avec la présentation du RDCR. Ensuite, on a mis en avant que pembrolizumab dispose, depuis juin 2021, d'une AMM dans une indication en partie superposable à celle de nivolumab, à savoir toute l'indication du pembrolizumab.

En conséquence, le pembrolizumab est un comparateur cliniquement pertinent pour la sous-population de patients atteints d'un cancer épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS ≥ 10 .

Néanmoins, son exclusion de l'analyse d'efficacité 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.

Toutefois, en l'absence de données comparatives robustes, l'efficacité de nivolumab par rapport au pembrolizumab n'est pas démontrée dans la population atteinte d'un cancer de l'œsophage épidermoïde avancé non résécable ou métastatique, avec un TPS $\geq 1\%$ et un CPS $\geq 10\%$.

Aussi, 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. Il

ne semble pas exister de critères cliniques complémentaires pour choisir l'un ou l'autre des traitements chez un patient qui exprimerait à la fois le PD-L1 avec un TPS ≥ 1 % et un CPS ≥ 10 %.

Dans l'essai CHECKMATE-648, environ 61 % des patients TPS ≥ 1 % sont concomitants au CPS ≥ 10 .

Pour finir, on présente le coût d'acquisition de nivolumab qui s'élève à 41 957 euros sur sept ans et représente 66 % du coût total de la stratégie +++/5-FU cisplatine. On représente le résultat de l'impact budgétaire que je vous ai déjà présenté, avec la part importante, dans l'impact budgétaire, du coût de traitement. C'est un aspect qu'on a mis en avant lors du GT Eco.

Pour les données complémentaires, on a estimé que nous avons besoin d'avoir des données comparatives recueillies en vie réelle visant à documenter la durée de traitement, la persistance de l'effet et la qualité de vie.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup, c'était très clair. Sébastien et Hassan sont les rapporteurs.

M. LAZZAROTTO.- Merci aux chefs de projet et à mon coéquipier du jour, Hassan, pour l'évaluation de ce produit.

On l'a déjà dit, c'est un dossier qui a été agréable à lire, explorer et analyser. L'industriel, on peut le souligner, a fait l'effort de nous fournir pas mal d'explications, même s'il en manque quand on l'a challengé sur certaines questions.

Aucune contribution de patients ce qui me gêne beaucoup parce qu'on est sur un produit qui coûte pas mal d'argent. On a dit que cela allait augmenter de 273 % encore le budget dans cette pathologie agressive et soigner ■■■ patients. Je m'interroge beaucoup. Et on est sur un RDCR qui n'est pas négligeable.

Je remercie l'industriel d'avoir joué le jeu pour faciliter notre analyse et notre lecture. Je suis favorable à l'ensemble des réserves et à la conclusion de la commission. Je remercie tous mes collègues lors du GT. Grâce à eux, on a réussi à faire augmenter nos compétences et notre compréhension sur ce dossier.

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

M. SERRIER.- Je me joins aux remerciements aux chefs de projet sur ce dossier et merci à toi, Sébastien, pour les échanges.

C'est un dossier qui n'a pas posé de difficultés majeures. Je me joins également au regret de ne pas avoir de contribution patients sur ce dossier, elle aurait été intéressante. C'est un cancer agressif.

Sur le dossier en lui-même, c'était clair. On vous a montré les petits points d'accrochage, mais ce ne sont pas des points très importants. C'est un dossier très bien rédigé et justifié. C'était plutôt agréable.

C'est un dossier où on sent qu'il y a de l'expérience par rapport au précédent dossier. Des progrès sur certains points ont été pris en compte. C'est intéressant de le voir, même si les extensions, on ne les verra plus.

C'est un dossier pour lequel l'industriel a réduit l'horizon temporel alors qu'on n'a pas insisté là-dessus. On avait posé une question, mais il a réduit lui-même l'horizon temporel de dix à s'étendre parce qu'il a compris qu'il était intéressant de réduire l'incertitude. C'est un dossier plutôt intéressant sur ce point-là. La conclusion, c'est qu'on peut des informations intéressantes et utilisables sans avoir à aller chercher des choses compliquées.

Il y avait un point de vigilance sur le nivolumab et le pembrolizumab. Sur ce point, l'argumentaire fourni était plutôt convaincant, cela n'a pas posé de difficulté.

Pour conclure, je suis totalement en accord avec les réserves émises et la conclusion de cet avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je crois que nous étions en phase aussi pendant le GT.

Avant de passer au vote, j'ai un mini-commentaire à faire sur une formulation de la conclusion. Là où il est écrit : « Toutes choses égales par ailleurs la principale variable qui induit une forte variabilité, c'est 15 %. Ce scénario simule une augmentation des coûts ». Et après, on présente des analyses en scénario dont la première fait + 36 %. On ne comprend pas pourquoi 15 %, c'est la plus importante. On fera un petit aménagement de cette rédaction pour clarifier ce point.

S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose que l'on vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES.- 20 voix pour.

M^{me} PARIS.- Merci aux rapporteurs pour ce dossier.